

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

THOROTRAST et TUMEURS
du FOIE

THÈSE

DE DOCTORAT EN MÉDECINE PRÉSENTÉE
ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

PAR MONNIER XAVIER

1958

JURY :

MM. P. Cazal, professeur
Betoulières, professeur
Romieu, agrégé
Mirouze, agrégé

Président

} Assesseurs

THOROTRAST et TUMEURS
du FOIE



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

THOROTRAST et TUMEURS
du FOIE

THÈSE



présentée et publiquement soutenue devant la Faculté
de Médecine de Montpellier,

par **MONNIER Xavier**

né le 27 décembre 1929,

à Belfort, FRANCE

pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine.

JURY :

MM. **P. Cazal**, professeur

Betoulières, professeur

Romieu, agrégé

Mirouze, agrégé

Président

} Assesseurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs honoraires

MM. VILLARD, L. RIMBAUD, BOUDET,

EUZIERE, doyen honoraire, J. DELMAS, MARGAROT, PECH, BAUMEL, CARRIEU.

Professeurs

Chaires

Anatomie
 Histologie
 Physiologie
 Physiologie appliquée
 Chimie biologique médicale et toxicologie
 Physique médicale
 Anatomie pathologique et Médecine expérimentale
 Microbiologie et Virologie
 Hist. naturelle méd., Parasitol. et Méd. exotique ..
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie expérimentale
 Thérapeutique et Clinique des maladies infectieuses
 Hydrologie thérapeutique et Climatologie
 Hygiène
 Médecine légale et Médecine sociale
 Technique opératoire et Chirurgie expérimentale .
 Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales
 Pathologie et clinique propédeutique médicales ..
 Clinique médicale

—
 Clinique chirurgicale

—
 Clinique obstétricale
 Clinique des maladies mentales et nerveuses
 Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1^{er} âge
 Clinique de dermatologie et syphiligraphie
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique urologique
 Clinique gynécologique
 Clinique ophtalmologique
 Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale
 Clinique pneumo-phtisiologique
 Clinique rhumatologique
 Carcinologie
 Electro-radiologie

Profesorat à titre personnel

Histologie

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale
 Bactériologie

MM. LAUX.

TURCHINI, assesseur.
 HÉDON.
 LOUBATIÈRES.
 CRISTOL.
 BÉNÉZECH.
 CAZAL.
 CARRÈRE.
 HARANT.
 PAGÈS.
 PASSOUANT.
 JANBON.
 BERT.
 N.
 FOURCADE.
 LAPEYRIE.
 MOURGUE-MOLINES.
 PUECH.
 GIRAUD, doyen.
 BOULET.
 LAPEYRE.
 AIMES.
 CADERAS DE KERLEAL.
 LAFON.
 CHAPTAL.
 P. RIMBAUD.
 ETIENNE.
 TRUC.
 ROUX.
 DEJEAN.
 TERRACOL.
 VIDAL.
 SERRE.
 LAMARQUE.
 BÉTOULIÈRES.
 GRANEL.

BOUCOMONT.
 RENOUX.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.		MM.	
Anatomie	GUERRIER, m. de c. agr.	Chirurgie	JOYEUX, agr.
Physiologie ..	MACABIES m. de c. agr.	—	NÈGRE, agr.
Bactériologie .	ROUX, m. de c. agr.	—	ROMIEU, m. de c. agr.
Parasitologie .	RIOUX, m. de c. agr.	—	MARCHAL, agr.
Médecine	BALMÈS, agr.	Obstétrique ...	DURAND, agr.
—	BERTRAND, agr.	Pédiatrie et	
—	LATOUR, m. de c. agr.	puériculture .	JEAN, agr.
—	MIROUZE, agr.	Ophtalmologie .	VIALLEFONT, agr.
		Neuro-chirurgie	GROS, agr.

Chargé de cours à titre permanent

Obstétrique	COLL DE CARRERA, agrégé libre.
-------------------	-----------------------------------

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A mon père et à ma mère,

*Cette thèse leur est dédiée en reconnaissance
de toute la bonté dont ils m'ont entouré, et de tout
l'amour qu'ils m'ont donné.*

A tous les miens,

A tous mes amis,

A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur P. CAZAL,

Nous le remercions profondément du très grand honneur qu'il nous accorde. Son enseignement a toujours été pour nous une source de joies. Nous l'assurons de notre grande admiration et de notre profonde reconnaissance.

Aux membres de notre Jury :

Monsieur le Professeur, BETOULIERES,

Nous sommes heureux de lui exprimer toute notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a témoignée au cours de nos études. Sa présence dans ce jury est pour nous un honneur auquel nous sommes très sensible.

Monsieur le Professeur agrégé, ROMIEU,

Nous avons toujours trouvé en lui un maître dont l'enseignement nous fut des plus profitable. Nous le remercions d'avoir bien voulu s'intéresser à notre travail.

Monsieur le Professeur agrégé, MIROUZE,

Nous l'avons connu et apprécié dans nos premières années d'études médicales.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.

Nous tenons à remercier tout particulièrement :

Monsieur le Professeur Agrégé A. GUIBAL,

Il a eu la bonté de nous guider au cours de nos études. Ses conseils nous ont été d'un grand secours.

Monsieur le Professeur Agrégé F. BOLOT,

Il a bien voulu guider nos premiers pas chirurgicaux. Qu'il trouve ici l'assurance de notre fidèle amitié et de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur B. NINARD, Médecin-chef du service central de microbiologie-sérologie à l'Institut d'Hygiène du Maroc,

Il a inspiré cette thèse. Nous lui exprimons toute notre gratitude pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée au cours de notre travail et sommes heureux de le remercier ici très chaleureusement pour sa collaboration si active.

Tous nos maîtres de la Faculté,

Qui au cours de nos études nous ont prodigué leur science et leur dévouement.

INTRODUCTION

Le dioxyde de thorium connut la faveur des radiologistes entre 1930 et 1945, parce que c'est une substance donnant d'excellents contrastes et d'autre part parce que son affinité toute spéciale pour le système reticulo-endothélial permettait de visualiser le foie et la rate.

Le thorotrast, s'il constitue la substance de contraste la mieux tolérée dans l'immédiat, présente cependant deux inconvénients majeurs :

1°) Il n'est pratiquement pas éliminé ;

2°) Il est radio-actif.

Ces deux propriétés biologiques ne devaient pas tarder à provoquer des accidents graves dans l'organisme humain et de nombreux auteurs se sont penchés sur la question.

Pour notre part, nous avons plus spécialement été intéressé par un accident tardif redoutable apparu après injection de thorotrast : le cancer du foie.

Nous avons colligé toutes les observations parues à ce jour pour essayer de dégager le rôle du thorotrast dans la carcinogenèse.

— La première partie de ce travail est consacrée à des généralités concernant les caractéristiques physiques, l'historique, la répartition du thorotrast dans l'organisme et son élimination.

— La seconde partie rapportera les observations anatomo-cliniques des douze cas recueillis dans la littérature mondiale.

Un paragraphe sera consacré aux sarcomes du foie, un autre aux carcinomes.

— Une troisième partie dégagera un tableau, clinique et anatomo-pathologique des lésions hépatiques intéressant le mésenchyme et le parenchyme.

— Une quatrième partie nous permettra de confronter les rapports entre la thorotrastose hépatique et le cancer.

PREMIERE PARTIE

Généralités

- A) *Caractères biochimiques et physiques du thorotrast ;*
- B) *Historique ;*
- C) *Répartition du thorotrast dans l'organisme. Son élimination.*

PREMIERE PARTIE GENERALITES

A) CARACTERES BIOCHIMIQUES ET PHYSIQUES DU THOROTRAST

D'après Frühling :

« THOROTRAST » est l'appellation commerciale d'une solution colloïdale de dioxyde de thorium contenant 25 % de ce composé chimique, soit 22 % de thorium métallique.

Dans le « THOROTRAST » le sol métallique est additionné d'hydrates de carbone pour assurer la stabilisation de la suspension colloïdale. Une ampoule contient 12 cc. de thorotrast soit 3 gr. de dioxyde de thorium ou 2,6 gr. de thorium métallique.

Les dimensions des granules de thorium présents dans le sol initial sont d'environ 15 millimicrons. Le sol arrivé dans le milieu intérieur de l'organisme et dans les tissus va flocculer et les différents granules viennent s'agglomérer les uns aux autres. De ce fait, on ne retrouve pas sur les coupes de tissus le thorotrast sous la forme physique qu'il avait dans la solution colloïdale injectée. Le poids atomique du thorium est de 232. Avec son nombre atomique de 90, le thorium parmi toutes les substances opaques aux rayons X est celle qui en absorbe le plus.

Cette substance est en outre douée de propriétés radioactives et les effets radiobiologiques auxquels sont soumis les tissus imprégnés de thorotrast, se trouvent exagérés sous l'action des rayons X.

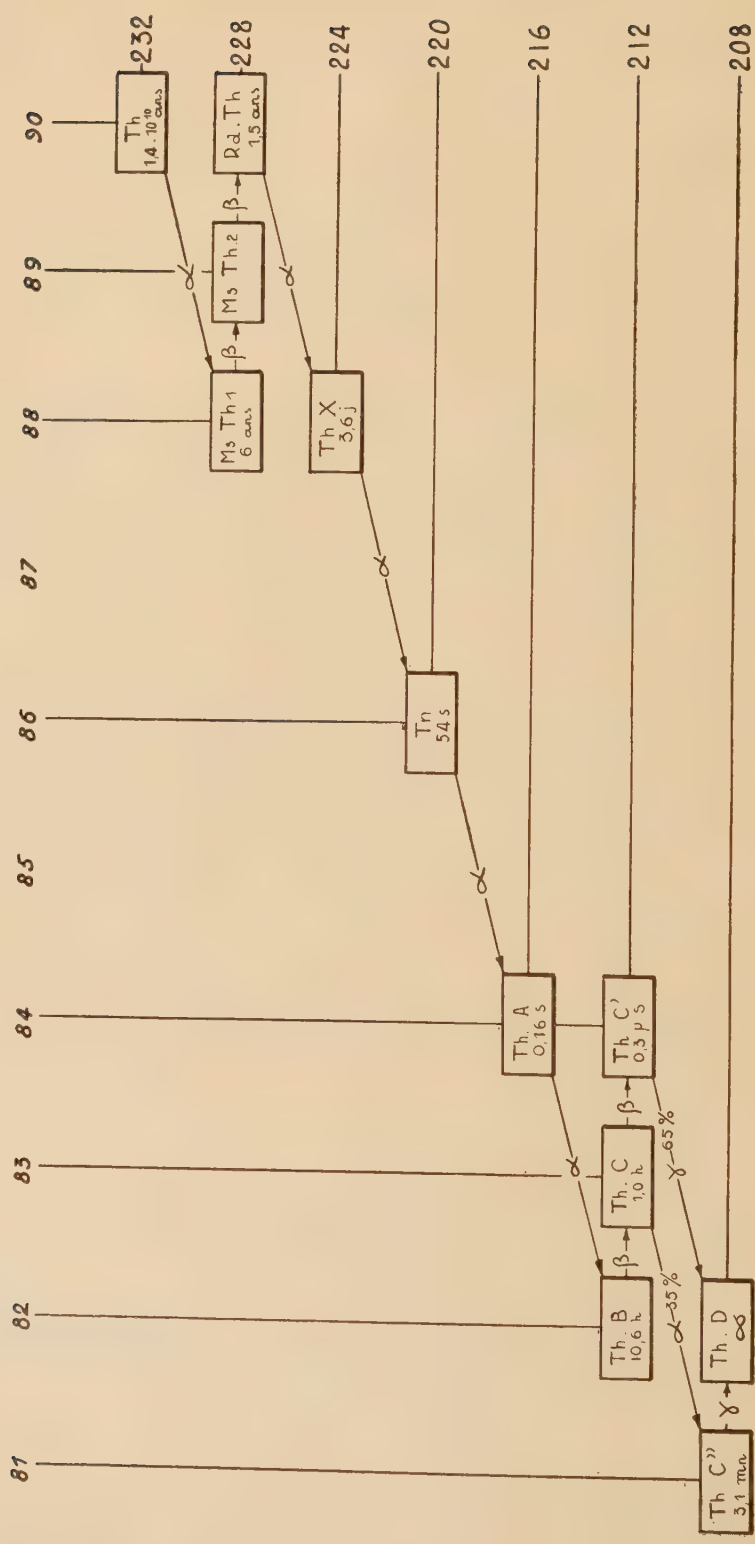
Propriétés physico-chimiques.

1) Le thorium et ses dérivés :

Le thorium appartient au groupe analytique du fer. C'est un radio-élément naturel. Sa période est de $1,4 \cdot 10^{10}$ ans.

Fraîchement extrait du minerai, il est mélangé à son isotope le radiothorium qui est en équilibre avec lui. Et ensuite les désintégrations successives aboutissent au plomb de masse 208 et de numéro atomique 82, stable.

Schéma de désintégration du thorium



Ces désintégrations successives émettent des particules alpha, le radiothorium et le thorium X, le thoron qui est un gaz, le thorium A, le thorium C. Les énergies émises sont de l'ordre de 4 à 5 Mev, sauf pour le thorium C', qui a une énergie de 8,62 Mev. Certains dérivés émettent des corpuscules bêta le mésothorium 1, le mésothorium 2, le thorium B, dont les énergies varient de 0,3 Mev. à 2,25 Mev. Le dérivé thorium C', C'', émet des rayons gamma très pénétrants. L'activité du thorium passe par un minimum qui est de l'ordre de la moitié de l'activité d'équilibre au bout d'environ 5 ans, puis elle croît lentement à mesure que le mésothorium se remet en équilibre avec le thorium, ainsi qu'avec le radiothorium et les dérivés. Il faut environ cinquante ans pour réaliser cet équilibre.

Les rayons émis par les radio-éléments naturels sont de trois sortes, les rayons alpha, les rayons bêta, et les rayons gamma; absorbés par la matière ils produisent divers effets comparables, en particulier l'ionisation phénomène fondamental qui déclenchera la série des modifications chimiques, biologiques et histologiques.

L'énergie de ces rayonnements est faible en valeur absolue, mais elle est énorme par rapport à celle qui est dégagée dans les réactions chimiques les plus violentes, si on considère l'énergie par rayons, c'est-à-dire, dégagée par la désintégration d'un seul atome. Cette énergie est exprimée en électron-volt et l'énergie de désintégration du thorium et de ses dérivés radioactifs, atteint souvent plusieurs millions d'électron-volts. Le rayonnement alpha représente la plus grande partie de cette énergie. Les rayons alpha sont des atomes d'hélium de charge 2. Ils ont des vitesses comprises entre 1,4 et 2.109 c/m par seconde. La trajectoire des rayons alpha est rectiligne, très ionisante, 40 millions d'ions par c/m. Dans l'air le parcours est de plusieurs centimètres, de 3 cm. dans les tissus et dans l'émulsion photographique d'une quarantaine de μ . L'ionisation est variable le long de la trajectoire et passe par un maximum à la fin du parcours.

Le thorium est comparable au fer.

Le thorium X est un isotope du radium dont on sait l'affinité pour le squelette.

Le thoron est un gaz.

Les radiations émises sont à la fois des alpha, des bêta et des gamma, mais par leur énergie et leur nombre, les corpuscules alpha sont les plus importantes. Les radiations gamma, très pénétrantes, permettent d'enregistrer au compteur

de Geiger-Muller, les localisations importantes des sels de thorium à cause de la présence du radiothorium C.

2) Le thorotrast.

Solution de dioxyde de thorium stabilisée par la dextrine qui contient par cc. 0,22 gr. de mélange Th. 232 + Th. 228 dans les proportions de l'équilibre radioactif.

Le Council of Pharmacy and Chemistry indique l'équivalence de 25 cc. de thorotrast avec un microgramme de radium.

La dose de 75 cc. habituellement employée pour les explorations, est donc aussi radioactive que 3 gamma de radium.

Quatorze ans après sa préparation, le thorotrast s'est transformé et contient surtout du mésothorium qui, en évoluant vers le radiothorium, émet surtout des rayons bêta.

B) Le DIOXYDE DE THORIUM

SON EMPLOI EN RADIOLOGIE - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1) Découverte du dioxyde de thorium comme substance de contraste.

En 1928, dans un article de Röntgenstrahlen, l'Allemand Bluhbaum annonçait une nouvelle application des colloïdes dans le diagnostic radiologique. Il avait remarqué qu'avec son nombre atomique de 90, le thorotrast, parmi toutes les substances opaques aux rayons X, était celle qui de loin en absorbait le plus. En solution colloïdale, il l'essaie prudemment comme moyen de contraste chez l'animal par administration orale. Il contrôle l'innocuité du produit sur la muqueuse gastro-intestinale et la non résorption du thorium dans le sang par des analyses d'urine dans lesquelles les réactions d'identification du thorium restent toujours négatives.

En 1929, (Frühling) le Japonais Oka, d'une part, tente d'évaluer expérimentalement la toxicité de certains sels de métaux lourds, entre autre du thorium et obtient de belles images radiologiques du foie et de la rate.

L'Allemand Radt, d'autre part, à la même époque et indépendamment d'Oka, essaye d'améliorer les investigations radiologiques du foie et de la rate en fixant sur le S.R.E. un sel de thorium. Or, seuls les dérivés oxydés du thorium se sont avérés très peu toxiques.

Radt expérimentant sur le lapin injecte du thorotrast par voie sanguine, visualise le foie et la rate et arrive à localiser les corps étrangers préalablement introduits dans ces organes. Radt évoque alors la possibilité de mettre ainsi en évidence des lésions localisées (abcès, tumeurs, kystes) du foie et de la rate chez l'homme.

Les Laboratoires Heydeer préparent une solution colloïdale de 25 à 30 gr. de dioxyde de thorium pour 100 cc., le colloïde de protection étant de l'hexosane, c'est le thorotrast.

Les laboratoires français sortent le collothor. Or, le thorium est radio-actif et les promoteurs de la méthode ne l'ignoraient pas, pensant que, la période du thorium étant de $1,4 \times 10^{10}$

ans, même si le produit doit stagner longtemps en un endroit de l'organisme, l'émission prédominante de rayons alpha qui caractérise sa radio-activité, ne peut en aucun cas devenir dangereuse.

2) Utilisation clinique du dioxyde de thorium.

De nombreux auteurs, séduits par l'excellence des résultats obtenus, ne devaient pas tarder à employer en clinique humaine ce produit de contraste dont l'innocuité paraissait amplement démontrée, malgré la mise en garde d'auteurs tels que Jaffe, Buchner, Anders et Leitner, Leipert, Naegeli et Lauche.

Dès 1929, Bluhbaum emploie la solution colloïdale de dioxyde de thorium en radiologie digestive avec d'excellents résultats, puis l'utilise pour la bronchographie, ainsi que Frik et Kalkbrenner.

La même année, Radt introduit une solution colloïdale stabilisée par des sucres dans le courant sanguin : une nouvelle méthode est née, l'hépatoliénographie au thorotrast. Il n'observe que de faibles réactions, jamais d'accident grave.

Volicer, l'expérimente chez l'homme à la dose de 50 cc. sans observer de phénomènes toxiques.

Kadrnka considère le produit comme inoffensif et sa radio-activité comme négligeable. Il élargit les indications.

Bauke, en 1931, localise une tumeur de la rate grâce à l'hépatoliénographie.

Popper et Klein, en 1931, emploient le thorotrast à des doses variant de 12 à 108 cc.

Dans 12 cas de cancers généralisés, ils contrôlent la formule sanguine qui reste normale et la répartition du produit dans les différents organes : foie, rate, moelle osseuse. L'absence d'élimination du produit est notée.

Le nourrisson n'est pas épargné par la méthode (Jochims) qui permet accessoirement de suivre la croissance des organes par des radiographies successives.

Certains auteurs n'hésitent pas à contrôler par le thorotrast la fonction de la rate comme réservoir de sang dans diverses conditions physiologiques et pathologiques (Volicer - Kadrnka - Popper et Klein - Paffenholz et Schurmeyer).

Des auteurs allemands (Erhardt) et américains (Davis et Potter) injectent du thorotrast dans le liquide amniotique de femmes enceintes pour explorer les fonctions digestives et

respiratoires du foetus humain : ils obtiennent de belles images de poumons et d'intestins. Il a été démontré par la suite qu'une substance étrangère irritante provoque la respiration du foetus, ce qui risque de déterminer sa mort et l'avortement.

En 1925, Egas Moniz employait le bromhydrate de strontium dans l'angiographie cérébrale.

En 1931, il emploie le thorotrast.

Devant les résultats acquis, Dos Santos et ses collaborateurs employèrent ce produit pour l'artériographie des membres et l'aortographie, bientôt suivis par Lohr, Leriche, Fontaine, séduits par les propriétés de ce produit peu caustique pour l'endothélium vasculaire, indolore, ne provoquant pas de spasme, donc, ne faussant pas l'interprétation de l'image, très opaque même après dilution par le sang.

Heckmann et Altenberger injectent le thorotrast dans des abcès sous-phréniques et périrenaux.

Le Beau et Guiot, dans des abcès du cerveau, pour mieux les délimiter avant l'intervention.

Lehorzky l'emploie pour opacifier des tumeurs cérébrales.

Arnell, Lohr et Jacobi, Radovici et Keller, Nosik, préconisent le thorotrast par voie sous-occipitale et par voie intrarachidienne dans les encephalomyelographies.

Le dioxyde de thorium connut aussi la faveur dans les pyelographies ascendantes, dans l'exploration des sinus, la dacryo-cystographie, la mammographie, l'hystérogographie et l'exploration des lésions fistulisées à la peau.

En 1943, Yater, dans un rapport portant sur 10 ans d'expérience, présente 286 cas d'hépatosplenographie au thorotrast : aucun exitus imputable à l'examen, et parmi les malades en vue, aucune affection hépatique.

3) Utilisation thérapeutique du Thorotrast.

Bosch utilise le thorotrast comme agent thérapeutique des cancers de l'utérus. D'après cet auteur, tout processus tumoral peut être arrêté dans son évolution et même regressé sous l'influence des rayons X à fortes doses. Il suffirait d'injecter dans la tumeur une substance étrangère sclérogène comme le thorotrast, pour qu'une cicatrice conjonctive prenne la place du cancer détruit. Lucherini utilise le thorotrast intra-veineux dans le traitement de l'ictère hémolytique.

4) Etat actuel du problème.

1930 : Tous les problèmes touchant de près ou de loin

la radio-activité intéressent les physiciens, il n'est donc pas étonnant de les voir s'attaquer au problème de la radio-activité du thorotrast. Ils démontrent qu'une ampoule de 25 cc. de la solution de thorotrast à 30 % est aussi radioactive qu'un gamma de radium. Or, en 1931, Martland rapporte des cas de sarcomes d'origine professionnelle observés dans une usine de New-Jersey où l'on fabrique des montres à cadran lumineux. La peinture utilisée contient du S. Zn. rendu lumineux par l'adjonction d'une petite quantité de radium. Les ouvrières avaient l'habitude d'effiler leurs pinceaux entre leurs lèvres et les doses qu'auraient ingérées ces ouvrières, étaient de l'ordre de 3 gamma de radium, soit la quantité dont la radio-activité est équivalente à celle de 75 cc. de thorotrast employés pour une exploration radiologique.

Il est compréhensif que l'inquiétude gagnât certains esprits, d'autant plus qu'il était connu que l'élimination du thorotrast était ou bien nulle ou bien extrêmement lente.

En 1932, des sarcomes osseux sont obtenus chez le cobaye par injection de radium et par injection de mesothorium isotope de l'oxyde de thorium, à la suite de quoi, l'Américan Council of Pharmacy and chemistry dénonce le danger du thorotrast intra-veineux en clinique humaine et soulève le problème de son action cancérogène. Cet appel est peu écouté et reste pratiquement sans réponse.

Oberling et Guérin (1932-1933) injectent du thorotrast dans la cavité péritonéale de rats auxquels ils avaient greffé préalablement du sarcome de Jensen. La moitié des rats sarcomateux résorbèrent leur tumeur greffée, mais développèrent un sarcome d'une autre espèce au contact des granulomes de thorotrast.

Roussy, en 1934, reprend les expériences d'injection de thorotrast, sur des rats sains : injectant à 15 rats du thorotrast intrapéritonéal il obtient chez 8 d'entre eux des carcinomes péritonéaux et sous-cutanés.

A la suite de Roussy, Selbie, en Angleterre, Jaft, Jacobson, Doulds aux U.S.A., obtiennent chez des rats, des souris, des cobayes, des sarcomes et des carcinomes après thorotrast.

En 1936, une commission nommée par l'Académie de chirurgie, a souligné les dangers que constituait l'introduction dans l'organisme de substances radioactives et a proscrit l'usage du thorotrast dans un but diagnostic.

Ces conclusions qui condamnent l'emploi du thorotrast étant basées sur des lésions produites chez l'animal avec des doses proportionnellement beaucoup plus fortes que celles

utilisées en clinique humaine, le thorotrast garda de farouches défenseurs.

En 1940, une note défavorable : l'Américain Jacobson signale comme trouvaille d'autopsie la présence d'une quantité importante de thorotrast dans le foie et la rate, entourée d'une légère sclérose réactionnelle. C'est bien peu de chose comparativement au rapport de Yater en 1943. Il faut attendre 1947, soit 19 ans après la découverte du produit, pour voir apparaître les complications tardives tragiques des investigations au thorotrast.

Mac Mahon, Bates et Murphy publient à cette époque un cas de sarcome endothelial du foie, à la suite d'injections de thorotrast. Il ne semble pas que Mac Mahon ait songé, au moment de l'autopsie, à établir une relation entre le sarcome et le thorotrast présent dans le foie, car ce n'est que douze mois plus tard qu'il place la pièce conservée au formol devant un compteur de Geiger.

La série des cas a commencé, l'alarme est donnée et l'on décrit bientôt une anémie aplastique, un nouvel endothéliome du foie. Les observations de lésions tardives imputables au thorotrast chez l'homme s'accumulent.

Kh. Bauer, en se basant sur des expériences sur les animaux concernant le cancer thorotrastique, a calculé pour l'homme une période de latence de 12 à 18 ans. D'autre part, on sait que le dioxyde de thorium est, lors de sa préparation, un mélange d'isotopes émettant surtout des rayons alpha. Mais, 14 ans après sa préparation, ce mélange s'est transformé et contient surtout du mesothorium qui, en évoluant vers le radiothorium, émet surtout des rayons bêta, particulièrement dangereux. On ne peut s'empêcher de rapprocher cette période de quatorze ans de la période de latence moyenne d'apparition des lésions qui est de quinze ans.

Tout récemment, A. Grossiord et collabo. calculant l'intensité de rayonnement à propos d'un cas d'adeno-cancer du foie, 21 ans après une arteriographie au thorotrast, trouvent une intensité d'environ 1,3 rad/semaine, soit un chiffre 40 fois supérieur à l'intensité que l'on tolère, pour des individus exposés journellement au risque, d'après les recommandations de la Commission internationale de protection contre les radiations.

Depuis la fin de la guerre, les cliniciens ont abandonné ce moyen de diagnostic, et ce produit a pratiquement disparu de l'arsenal des substances de contraste utilisées.

Un tableau synoptique de toutes les observations publiées à ce jour de cancers apparus après l'injection de thorotrast, est particulièrement éloquent.

CAS PUBLIES DE CANCERS SUR THOROTRAST

AUTEURS	Mode d'introduction du thorotrast	Quantité	Temps de latence	NATURE DE LA TUMEUR
1 Abrahamson + Collab. 1950	Hépatolienographie	75 cc	16 ans	Cancer alvéolaire bilatéral du poulon
2 Rudolphi 1951	Canal lacrymal	75 cc	35 ans	EOA pavimenteux stratifié spino-cellulaire de la paupière inférieure
3 Hofer 1952	Sinus maxillaire	75 cc	10 ans	EOA pavimenteux stratifié spino-cellulaire du sinus maxillaire
4 Vogtlin + Collab. 1952	Bronchographie	75 cc	18 ans	EOA pavimenteux stratifié bronchique
5 Matthes 1953	Hépatolienographie	80 cc	21 ans	EOA de la travée hépatique
6 Heitmann 1954	Hépatolienographie	80 cc	20 ans	EOA glandulaire du cholédoque
7 Gros-iord + Collab. 1956	Artériographie	80 cc	21 ans	EOA de la travée hépatique
8 Gros + Collab. 1955	Sinus maxillaire	80 cc	14 ans	EOA pavimenteux stratifié spino-cellulaire du sinus maxillaire
9 Boemke 1956	Pyelogr. ascendante	80 cc	21 ans	EOA pavimenteux stratifié du rein
10 Matthes 1956	Hépatolienographie	70 cc	23 ans	Carcinome primitif du foie
11 Matthes 1956	Hépatolienographie	80 cc	23 ans	Carcinome primitif du foie
12 Roberts + Carlson 1956	Artériographie	?	17 ans	Carcinome du canal hépatique
13 Batzenschlager + Collab. 1957	Artériographie	?	11 ans	EOA de la travée hépatique

AUTEURS	Mode d'introduction du thorotrast	Quantité	Temps de latence	NATURE DE LA TUMEUR
1 Mac Mahon + Collab. 1947	Hépatolienographie	75 cc	12 ans	Sarcome endothélial du foie
2 Zollinger 1949	Pyelogr. ascendante	30 cc	16 ans	Sarcome fusocellulaire du bassin
3 Silva Horta 1953	Artériographie	20 cc	3 ans	Sarcome hémangioplastique du foie
4 Ludin 1953	Hépatolienographie	75 cc	14 ans	Sarcome endothélial du foie
5 Plenge + Collab. 1954	Artériographie cérébr.	20 cc	6 ans	Sarcome fibroblastique paracarotidien
6 Frühling + collab. 1955	Artériographie	20 cc	12 ans	Sarcome endothélial du foie
7 Tesluk + Nordin 1955	Artériographie cérébr.	20 cc	14 ans	Hémangio-endothéliomateuse du foie
8 Silva Horta Nov. 1956	Artériographie	20 cc	22 ans	Sarcome endothélial du foie
9 Caroli 1956	Artériographie	?	24 ans	Hémangio-ectulome du foie

C) REPARTITION DU THOROTRAST DANS L'ORGANISME - SON ELIMINATION

L'injection de thorotrast dans le torrent circulatoire correspond au point de vue biologique à un véritable blocage du système réticulaire, endothélial et histiocytaire.

C'est dans ce système que nous allons poursuivre le thorotrast.

1° Blocage du mésenchyme actif local en cas d'injection défectueuse paravasculaire.

2° Blocage du mésenchyme actif spécialisé et c'est ce blocage qui nous intéressera plus spécialement. Le thorotrast se dépose dans le système réticulaire spécialisé :

a) **Le foie** : L'envahissement du foie est le plus spectaculaire. Dans le foie, le thorotrast est plus particulièrement abondant sous la capsule de Glisson. Il est pris en charge par la cellule de Küpffer et se localise dans le tissu conjonctif des espaces portes ou perisushépatiques. On retrouve du thorotrast en plein lobule mais toujours phagocyté par des cellules kuppfériennes.

b) **La rate** : La rate accumule relativement plus de thorotrast que le foie, bien que les lésions tardives y soient plus rares que dans le foie. Le thorotrast s'accumule dans les espaces periarteriolaires, dans le tissu mésenchymateux des cloisons et des artérioles.

c) **La moëlle osseuse** : Le thorotrast se retrouve dans les éléments réticulaires de la trame médullaire, dans les histiocytes et les macrophages, sans topographie bien particulière.

d) **Les ganglions lymphatiques** : Les ganglions envahis sont les ganglions épigastriques, ceux du hile du foie et du hile de la rate. Le thorotrast est décelé dans le cytoplasme des éléments réticulaires des sinus marginaux.

e) **Amygdales** : On y trouve des macrophages tatoués de thorotrast.

f) **Retothélium des glandes endocrines** : Le thorotrast, ici aussi, envahit le revêtement rethélioal des sinus, en particulier les sinus de la surrenale.

3° Envahissement des parenchymes épithéliaux.

Le thorotrast peut encore être mis en évidence à très faible dose dans certains parenchymes épithéliaux.

a) **Le foie** : Certains auteurs ont mis en évidence des granules thorotrastiques dans le cytoplasme des cellules épithéliales de la travée hépatique.

b) **Surrenales** : Des granulations thorotrastées ont été mises en évidence dans le cytoplasme des éléments épithéliaux de la zone réticulée.

c) **Poumons** : Le thorotrast, là aussi, est décelé dans les histiocytes perivasculaires, dans des macrophages des parois alvéolaires et même dans des cellules alvéolaires.

d) **Reins** : D'exceptionnels granules thorotrastiques sont présents dans les capillaires des corpuscules de Malpighi, dans l'épithélium et la lumière des tubes contournés.

Transport du thorotrast

Le thorotrast migre dans l'organisme par deux voies :

1° la voie lymphatique ;

2° la voie sanguine.

Le transport se fait à partir du foie, de la rate ou de la moëlle osseuse, par les macrophages.

Élimination du thorotrast

L'élimination du thorotrast est extrêmement faible. Matthes trouve dans le foie, après vingt ans, plus de 30 % de la quantité injectée initialement.

— Comme nous l'avons vu, le thorotrast se retrouve dans la cellule alvéolaire du poumon, puis dans la lumière alvéolaire et peut être poursuivi dans la lumière des bronchioles ou des bronches.

Toujours d'après Matthes, le thoron, gaz radioactif, produit de décomposition du thorium, est éliminé par les poumons dans la proportion de 0,1 % environ.

— En ce qui concerne le rein, du thorotrast peut être repéré dans la lumière des tubes contournés.

— La présence de très petites quantités de thorotrast a été confirmée dans la bile.

Il est donc certain que le thorotrast est éliminé dans les urines, dans les fèces et par les poumons, mais cette élimination est insignifiante.

DEUXIEME PARTIE

Observations anatomo-cliniques

A) *Les hémangio-endothéliomes malins du foie*

B) *Les épithéliomes du foie.*

CANCERS DU FOIE SUR THOROTRAST

AUTEURS	Mode d'introduction du thorotrast	Quantité	Temps de latence	NATURE DE LA TUMEUR
1 Mac Mahon et Collab. 1957	Hépatolienographie	75 cc	12 ans	Sarcome endothélial du foie
2 Silva Horta 1953	Artériographie	20 cc	3 ans	Sarcome endothélial du foie
3 Ludin 1953	Hépatolienographie	75 cc	14 ans	Sarcome hémangioplastique du foie
4 Frünling + Collab. 1955	Artériographie	20 cc	12 ans	Sarcome endothélial du foie
5 Tesluk + Nordin 1955	Artériogr. cérébrale	20 cc	14 ans	Hémangioendothéliomatose du foie
6 Silva Horta Nov. 1956	Artériographie	20 cc	22 ans	Sarcome endothélial du foie
7 Caroli 1956	Artériographie	?	24 ans	Hémangioréticulome du foie
8 Matthes 1954	Hépatolienographie	80 cc	21 ans	Epithélioma de la travée hépatique
9 Grossiord + Collab. 1956	Artériographie	80 cc	21 ans	Cholangiome du foie
10 Matthes 1956	Hépatolienographie	70 cc	23 ans	Carcinome primitif du foie
11 Matthes 1956	Hépatolienographie	80 cc	23 ans	Carcinome primitif du foie
12 Batzenschlager + Collab. 1957	Artériographie	?	11 ans	Hépatome de Géraudel

« A »

Les hemangio - endotheliomes malins du foie

OBSERVATION N° 1

H. EDWARD MAC MAHON — M D —

ALBERT S. MURPHY — M D —

MARGARET I BATES — M D —

31 AOUT 1946

Il s'agit d'une femme qui à 41 ans subit une cholecystectomie. 10 ans plus tard elle éprouve pendant 2 semaines des douleurs paroxystiques sous le rebord costal. C'est alors une suite de calamités abdominales considérables, mais vagues durant 8 ans. A 58 ans, on perçoit une masse occupant toute la moitié droite de l'abdomen; un lavement baryté révèle un refoulement du foie et du colon ascendant à gauche par une masse occupant le flanc de l'abdomen, un pneumopéritoine visualise une opacité emplissant la moitié droite de l'abdomen, interprétée comme étant le foie, et une deuxième opacité sous la coupole diaphragmatique droite de nature indéterminée. Les tests sérologiques répétés de la syphilis étaient positifs à cette époque.

Vu l'incertitude du diagnostic, une préparation commerciale de thorotrast est injectée par voie veineuse en trois doses journalières de 25 cc chacune et des films bien contrastés sont obtenus. Le foie a manifestement roté vers le bas, le lobe gauche s'allonge sous la coupole diaphragmatique et le lobe droit emplit toute la moitié droite de l'abdomen. Le thorotrast révèle aussi une image suspecte effilée mesurant approximativement 8 cm de diamètre et située sur le lobe droit. Le diagnostic de syphilis gommeuse du foie est porté et une thérapeutique spécifique instituée, la malade voit disparaître tous les symptômes. Des radiographies successives prises durant 6 ans montrent une diminution très nette du volume du foie et la disparition complète de la gomme.

Dix ans après l'injection thorotrast, la malade alors âgée de 68 ans est en parfaite santé, physiquement et moralement, très active. Il est intéressant de noter que sa tension artérielle est subnormale pour son âge, aux environs de 11/6.

Deux ans plus tard, elle est admise en urgence à l'hôpital. Elle accuse une faiblesse et une pâleur soudaines. A l'entrée, malade très agitée, pouls rapide; le laboratoire révèle un taux d'Hb à 37 % et 1.760.000 hématies. Son cas est très grave, la T A est imprenable. La transfusion se montre inefficace; elle meurt quelques heures après son admission avec le diagnostic clinique de: « Choc dû à une hémorragie interne ».

A U T O P S I E

A l'autopsie, le corps se montre bien conservé pour une femme de 70 ans. La peau et les tissus sous-jacents sont pâles et non vascularisés. La cavité péritonéale contient 2.000 cc de sang fluide et fraîchement coagulé. Le foie a roté vers la droite et se trouve dans un plan presque vertical. Il est petit et ne pèse que 1.050 gr. Il présente une lobulation irrégulière et profondément sillonnée. Il présente le tableau de « l'hépar lobatum » ; il est ferme, brun-rougeâtre et la surface de chaque lobe est lisse. En plus de ce déplacement et de cette difformité, il existe trois autres anomalies :

- 1°) toute la capsule montre une belle empreinte filiforme blanc jaunâtre ;
- 2°) le lobe droit est parsemé de taches rouges brillantes de 0,1 à 2 cm de diamètre ;
- 3°) il existe une masse spongieuse molle, friable et déchirée de 5 cm de diamètre, sanguinolante et qui émerge de la face inférieure du foie.

C'est une tumeur primaire et qui est à l'origine de l'hémorragie fatale ; la coupe du foie montre que cette masse molle, sanguinolante de tissus néoplasiques est enlisée dans cette substance, et que les nombreux petits îlots hémorragiques visibles sur le dôme hépatique sont également nombreux à travers tout le lobe droit (ils se révélèrent plus tard comme étant des métastases), et que les lignes filiformes blancs-jaunâtres aperçues à travers la capsule traversent le foie en entier. A côté de cette tumeur hémorragique, les filaments deviennent plus larges et plus nombreux et convergent sur une masse, ferme, rugueuse, de coloration jaune-crème, de 2 cm de diamètre.

La rate qui pèse 100 gr est molle, brun-rougeâtre, et ne contient pas une goutte de sang ; comme le foie, elle montre en surface et à la coupe un réseau filamenteux blanc-jaunâtre, entrelacé à travers tout le parenchyme.

Les ganglions lymphatiques du hile du foie, du mésentère et de la région para-aortique contiennent une substance blanc-jaunâtre.

Les os sont fragiles et peuvent être facilement coupés avec un canif. La moëlle des côtes, du sternum et des vertèbres est rouge.

Le cœur est petit et moyennement ferme.

Les poumons ont un poids supérieur à la normale. Il existe plusieurs petits foyers hémorragiques discrets sur le lobe inférieur droit qui sont reconnus comme étant des métastases.

EXAMENS MICROSCOPIQUES

F O I E

Avant d'énumérer et de décrire les anomalies du foie, il est important de noter qu'une partie du parenchyme hépatique est encore indemne. Trois lésions histologiques expressives sont trouvées :

- 1°) une tumeur maligne primaire avec métastases ;
- 2°) un très important dépôt de thorotrast avec des dégâts sévères du foie ;
- 3°) des cicatrices d'hépatite syphilitique avec gomme.

La découverte la plus importante est la tumeur avec des métastases locales parsemant le foie et présentant plusieurs points remarquables.

La tumeur a pour origine une surface immédiatement au contact du dépôt le plus important de thorotrast, elle est composée d'un seul type de cellules de Kupffer. Les cellules varient considérablement de dimension, la moyenne ayant environ la dimension de la cellule hépatique. Leur forme aussi varie ; certaines sont presque rondes, d'autres sont allongées, d'autres encore sont très irrégulières et montrent des images grotesques ; elles sont vacuolées avec un cytoplasme clair recouvert de pustules, mais la plupart ont très peu de cytoplasme de teinte vaguement basophile. La contexture du cytoplasme varie du vitreux au granulé fin. Les limites cellulaires sont floues, souvent on ne peut trouver de capsules. Le noyau occupe la plus grande partie de la cellule et ressemble à une patate. La capsule nucléaire est fine, claire et résistante. Le noyau se colore facilement, sauf 2 ou 3 blocs de chromatine qui sont suspendus dans une trame fine de réticulum. Les images de mitose sont rares et atypiques. Quelques cellules tumorales montrent des signes de dégénérescence, de nécrose, de désintégration et de lyse. La caryorrhexie avec fragmentation nucléaire est une preuve visible de cette altération régressive. D'autres cellules tumorales renferment des inclusions de thorotrast, des hématies, des leucocytes et de l'hémossidérine. Les cellules tumorales renfermant du thorotrast semblent particulièrement susceptibles de nécrose. Elles ont tendance à s'individualiser en 3 groupes, à savoir :

- a) en amas si serrés que les limites cellulaires ne peuvent être identifiées ;
- b) à s'organiser en parois de sinus sanguins irréguliers ayant les mêmes rapports avec les cellules hépatiques que les cellules de Kupffer ailleurs ;

- c) à s'organiser en parois de vaisseaux sanguins remplaçant l'endothélium normal.

Partout elles montrent des tendances à s'accoler à des surfaces pré-formées, soit aux cellules, soit aux membranes basales ou au réticulum. Elles envahissent et détruisent par lyse et remplacent cruellement l'endothélium normal des sinus.

Elles envahissent les travées hépatiques, rompant les lobes et détruisant l'architecture normale.

Leur caractéristique la plus nette est de rompre les barrières endothéliales normales et de produire des hémorragies qui ne montrent aucun signe de coagulation. Elles pénètrent dans la lumière des branches de la veine Porte et métastasient librement à travers le parenchyme hépatique.

Les effets de la tumeur dans le foie sont quadruples :

- 1°) sa présence détruit le tissu hépatique ;
- 2°) les hémorragies aboutissent à la compression et l'atrophie du foie ;
- 3°) en intervenant dans la circulation locale elle provoque des infarctus et de la nécrose ;
- 4°) par la destruction et la rupture de la capsule hépatique, elle aboutit à une hémorragie fatale intra-abdominale.

La deuxième découverte intéressante est le dépôt abondant de thorotrast ; aucune portion du foie n'en est indemne mais par endroits les dépôts de thorotrast sont si peu importants que la structure normale est préservée. En d'autres endroits il y a tellement de thorotrast que tout détail architectural a entièrement disparu et qu'il n'est plus possible de reconnaître une cellule vivante d'une cellule morte.

Le thorotrast apparaît sous forme de petites granulations sphériques étroitement enchevêtrées. Il est incolore mais acquiert parfois une faible teinte eosinophile. Comme son indice de réfraction est tout à fait différent de celui des tissus, il peut être parfaitement visualisé dans le parenchyme en mesurant la quantité de lumière émise. Une grande partie du produit est entièrement libre dans le parenchyme hépatique, le reste est stocké par des histiocytes, les cellules de Kupffer et les cellules tumorales. Quelques cellules en contiennent peu, d'autres sont tellement distendues par le produit que l'on ne peut reconnaître que les limites cellulaires. Dans les régions où les cellules sont en amas il est impossible de les distinguer les unes des autres. Les cellules distendues par le produit sont mortes et le contenu est répandu dans les espaces environnants. La concentration la plus importante est située dans les tissus de cicatrices inflammatoires, puis vient le pourtour de la veine centrale où il remplace les cellules hépatiques de la zone centrale et parfois de la zone moyenne du lobule.

A cet endroit il existe un stroma condensé et hyalin mais pas d'hyperplasie sensible du T.C. Un troisième emplacement se situe dans le tissu conjonctif sous capsulaire et périportal mais la quantité varie ici considérablement, et ne peut être comparée à la quantité de thorotrast accumulée dans la zone cicatricielle et centrale.

Dans la plupart des espaces péri-portes, le thorotrast est soit libre soit dans les histiocytes. En d'autres coins, il s'étale dans un tissu conjonctif hypertrophié dense et homogène. Cette augmentation du T.C. périportal est associée à une oblitération des lymphatiques et à une sténose veineuse. Occasionnellement et en de tels endroits une veine est partiellement ou entièrement obstruée par un thrombus. L'hyperplasie du collagène en association avec le thorotrast est plus importante dans la capsule et dans les régions périportales, que dans la zone centrale. Les cellules hépatiques entourant les dépôts de thorotrast montrent plusieurs images de dégénérescence, de désintégration et de nécrose. L'une d'elles est caractérisée par l'accumulation de lipides et de substance hyaline dans les cellules.

La troisième découverte importante est la présence de grandes et petites zones de cicatrices inflammatoires. Ces cicatrices expliquent les importantes déformations nodulaires. Quelques-unes contiennent un peu de thorotrast, d'autres en sont saturées. Il n'y a rien dans les coupes qui puisse faire penser à une atteinte syphilitique en activité.

R A T E

Dépôt important de thorotrast dans le tissu fibreux péricapsulaire, dans la capsule et sur les trabecules pulpaire, dans les follicules, mais la concentration la plus importante est dans les petits vaisseaux.

Pas une région de la rate n'est épargnée. Comme dans le foie, le thorotrast a tendance à s'amasser en grappes ou à former des tractus. Parfois il est emprisonné par des histiocytes, mais souvent et surtout dans le tissu fibreux, il est libre. La structure détaillée de la pulpe est faiblement déterminée mais presque partout il existe une hypertrophie relative du collagène de soutènement. Ceci est particulièrement vrai pour la capsule et les travées. Les follicules sont petits et relativement nombreux, montrant un petit noyau central de cellules primitives bordées par une couronne lâche de lymphocytes. Quelques sinus contiennent des hématies adultes et dans une ou deux zones pulpaire nous trouvons des amas d'érythroblastes ; il existe un dépôt modéré de pigment ferrique et parfois les histiocytes contiennent à la fois du thorotrast et de l'hémossidérine. Une observation importante est l'absence complète de leucocytes polynucléaires dans toutes les coupes.

GANGLIONS LYMPHATIQUES

Le thorotrast forme des dépôts dans tous les ganglions mais il a ici la même tendance que dans le foie et la rate à se concentrer en amas.

Le thorotrast est retrouvé dans les monocytes circulant à l'intérieur des sinus périphériques et centraux. Un point frappant: la diminution du nombre de lymphocytes.

Ce tissu lymphoïde limité par de petits modules dispersés est situé dans une trame réticulaire. Il existe quelques foyers hémorragiques et, bien qu'il y ait peu d'hyperplasie des cellules endothéliales et réticulaires il ne semble pas y avoir de prolifération du T.C. ni de fibrose.

MOELLE OSSEUSE

Des histiocytes solitaires, de grands et de petits amas d'histiocytes chargés de thorotrast sont éparpillés dans la moëlle.

Il existe une distribution inégale et une diminution très nette du tissu hématopoïétique, il y a trop de graisse dans la moëlle pour une femme de cet âge. Les capillaires et les sinus sont nombreux et dilatés et les capillaires saignent. L'érythropoïèse est anormale; il y a de petits blocs d'érythroblastes et de mégaloblastes sans hémoglobine. Là aussi on trouve des amas de normoblastes mais la plupart montrent une faible tendance à la maturation normale et quelques uns apparaissent en voie de désintégration. En beaucoup d'endroits il n'y a ni myéloblastes ni myéloctes ni cellule de la série myéloblastique. Il existe peu de leucocytes polynucléaires, matures et les éosinophiles sont absents, peu de mégacaryocytes et ceux qui existent immatures. Amas lâches de lymphocytes remplaçant la Moëlle normale.

C'est un tableau d'absence de cellules et parmi celles-ci beaucoup sont très primitives, manquent de maturation et beaucoup, en particulier dans la série rouge, montrent une mort prématurée. Il n'y a pas d'hémosidérose et pas d'érythrophagocytose.

O S

Ils sont généralement ostéoporosés et en beaucoup d'endroits les travées osseuses ont entièrement disparues.

Les travées osseuses sont fines et délicates et quelques-unes montrent des îlots où toute cellule osseuse a disparu.

Leurs bords sont déchiquetés et rugueux et la substance fondamentale montre une marque linéaire avec tendance à se fendre longitudinalement et même à se briser. Les histiocytes chargés de thorotrast sont souvent adjacents à l'os, parfois le long des travées ou autour des capillaires des canaux harvésiens. On peut noter que pas la moindre trace de thorotrast n'est retrouvée dans la substance fondamentale osseuse.

SURRENALES

Il y a peu de thorotrast dans la zone médullaire et dans les cellules endothéliales des sinus occupant le cortex. Des îlots de tissu médullaire sont remplacés par des îlots de lymphocytes et de cellules plasmiques et par des histiocytes chargés de thorotrast.

Il y a une dégénérescence, une atrophie fibreuse des portions de la zone glomérulaire contenant du thorotrast.

REINS

La structure normale du rein est bien préservée, mais il existe deux anomalies dignes de description. Dans les vaisseaux sanguins, il y a disparition du cytoplasme coloré des fibres musculaires lisses des parois ; la couche élastique est interrompue et parfois absente et la lumière est anormalement large.

La deuxième anomalie est un glomérule fortuit qui montre un dépôt de thorotrast associé à un collapsus focal et une hyalinisation de la touffe glomérulaire.

POUMONS

Dans les coupes pulmonaires faites dans les zones hémorragiques il y a des cellules tumorales bordant les espaces alvéolaires distendus par le sang. Il y a disparition totale des muscles lisses des parois des vaisseaux et des bronches et un remplacement par du tissu hyalin. On ne trouve pas de thorotrast dans les coupes de la périphérie du poulmon.

CŒUR

Au-dessous de l'endocarde les fibres musculaires et leur striation sont bien préservés, mais partout ailleurs les fibres sont gonflées et leur striation croisée a complètement disparu ou bien est floue et à peine perceptible. On ne trouve pas de thorotrast mais il existe un amas clair de lymphocytes et de cellules plasmatiques autour de petits vaisseaux. Les artérioles sont dilatées et leurs parois hyalines dépourvues de fibres lisses.

DIAGNOSTIC FINAL

Hémorragie fatale intra-abdominale due à un sarcome endothélial du foie avec de nombreuses métastases régionales. Dépôts de thorotrast et irradiation avec dégénérescence du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moëlle osseuse, des os, du rein, des parois des vaisseaux ; vieille hépatite syphilitique cicatrisée.

En 1949, nous avons l'occasion de faire l'autopsie d'une femme qui avait reçu 20 cc de Th02, 3 ans et 2 mois avant (pour une angiographie cérébrale, il y a eu ablation d'un méningiome, d'après diagnostique histologique). En 1949, nouvelle admission à l'hôpital; 8 jours avant elle avait eu de fortes douleurs dans la région épigastrique avec des vomissements:

— A l'admission, fièvre avec mauvais état général, anémie grave et macrocytaire (1.800.000 hématies ; Hb02 : 1,2. Quelques jours plus tard 2.020.000 hématies ; Hb : 1,4; faible augmentation de leucocytes neutro (13.600 à 26.900) et ensuite plus forte). Résultat de la ponction pleurale: 100 cc de liquide purulent fétide. Le foie déborde de 4 doigts du rebord costal, casoni négatif; la malade mourut après 12 jours: diagnostic clinique: abcès sous-phrénique.

4-7-49 : autopsie 175-49, examen macroscopique du foie

(32 × 20 × 6 cm)

Surface lisse mais la partie droite du lobe droit est différente, montrant des régions rouges foncées, leur couleur contrastant fortement avec la partie de l'organe non touchée qui est brune, celle-ci a la consistance normale; les parties changées sont molles en partie (leur surface se laisse déprimer) et en partie compactes; d'une perte de substance d'une de ces parties molles du lobe droit s'écoule un liquide purulent jaune-vert. La coupe du lobe droit montre que les régions rouges foncées appartiennent à un foyer qui consiste en deux parties superposées, celui du dessus gros comme un poing est rempli de quelques cavernes en partie pleines, de contenu jaune-vert teinté par la bile.

Une capsule ressemblant à la capsule hépatique entoure cette région, sauf à l'endroit où il rejoint la partie malade située en-dessous; la surface interne de cette capsule a une couleur trouble jaune-vert, la partie inférieure, grosse comme une orange est sèche, presque entièrement rouge foncé, mais contient aussi des régions rouge vif et brunes. Une coupe à travers la région rouge foncée de la surface du lobe gauche montre un foyer gros comme une mandarine, ressemblant au foyer supérieur du lobe droit.

DIAGNOSTIC DE L'AUTOPSIE

Deux abcès hémorragiques du foie dont un multiloculaire et perforé (hydatide ?) ; péritonite généralisée purulente provenant d'un foyer sous-hépatique, bronchiectasie légère du poumon gauche, hydrothorax droit (atelectasie), hydropéricarde.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La partie compacte macroscopique rouge est composée en partie de cavernes renfermant de nombreux détritux de noyaux, un grand nombre d'hématies (ce qui explique la couleur) de la fibrine et des leucocytes neutroph. La partie extérieure de cette région compacte est formée d'histiocytes et de cellules cancéreuses très modifiées ; il s'agit d'une tumeur histioïde, faite de cavernes se superposant et se confondant, dans lesquelles on trouve des cellules plus ou moins nombreuses ; ces cavernes sont divisées par des trabécules d'épaisseur variable dans lesquelles on reconnaît des fibres pré-collagènes et quelques cellules tumorales ; on y trouve encore des cellules hépatiques assez changées, mais contenant du Th02. Les éléments composant la tumeur sont polymorphes et irrégulièrement disposés, parfois ce sont des cellules larges avec noyau ovale remplissant presque la cellule ; le cytoplasme se colore faiblement et est souvent dégénéré en vacuoles ; c'est pourquoi une délimitation nette manque. Souvent on trouve une disposition parallèle de ces éléments ; à cause de cela et de leur forme oblongue, on pense à une image en faisceaux. A côté de ces cellules on trouve des cellules de forme ronde, en poire, en demi-lune, triangulaires ; leur plus grande face se colle à une cloison comme une cellule de Kupffer tuméfiée ; on y voit aussi des cellules à 2, 3 et 4 noyaux. Plusieurs cellules ont des propriétés macrophagiques et phagocytent des noyaux picnotiques qui sont assez souvent enfermés dans des vacuoles ; on trouve du Th02 dans le cytoplasme des cellules, mais rarement. Une des coupes montre des régions denses, quoique la structure de la tumeur soit caverneuse, avec quelques fentes étroites ; parfois la lumière des vaisseaux pré-existants est obstruée par des éléments de la tumeur. Les noyaux de ces cellules montrent un contenu de chromatine variable, les uns à réseau fin, les autres picnotiques ; on reconnaît aussi de gros noyaux.

Dans la coupe de la partie caverneuse, on voit une masse nécrotique avec beaucoup de détritux et des leucocytes neutrophiles, mais pas d'hématies ; la tumeur est au bord ; son type histologique ne diffère guère de celui décrit précédemment dans la partie compacte ; il y a du Th02 dans le tissu hépatique disséminé dans les gros macrophages ou dans les cellules de Kupffer.

Il s'agit d'un sarcome fusiforme, ses cellules ont une grande tendance à une disposition caverneuse et fendillée, et une grande activité macrophagique (celle-ci concerne surtout les détritux cellulaires et à un moindre degré le Th02). On pourrait le classer comme celui décrit par Mac Mahon c. à d. un endothélio-sarcome.

D'après l'aspect macroscopique nous pensons qu'il s'agit de deux tumeurs, au moins, l'une du lobe droit, l'autre du lobe gauche; mais presque certainement il y en a trois, car si on regarde l'image du lobe droit, on peut supposer qu'il y a deux noyaux indépendants se contactant par la suite. Pas de tumeur ailleurs.

Ce cas a été mal interprété par nous à l'autopsie, la péritonite purulente provenant de la tumeur supérieure du lobe droit nous avait fait penser, à un abcès hémorragique du foie ou à des vieux kystes hydatiques purulents, mais en réalité ce sont des tumeurs avec nécrose hémorragique et inflammation d'une de ces tumeurs (l'examen bactériologique du pus donnait des coccigrammes positifs et des colibacilles). L'autopsie a relevé le manque partiel de l'écaille occipitale, mais le médecin traitant ignorait l'ablation d'un méningiome. L'assistant pratiquant l'autopsie (J. Freire) nous a mis au courant de l'intervention chirurgicale, mais lorsque nous avions le matériel nécessaire pour éclaircir le cas, nous apprenions que la malade avait reçu du Th02, l'enterrement avait eu lieu; c'est pourquoi il n'y a pas eu d'autres coupes ni du foie, partie saine, ni de la rate, ni des ganglions lymphatiques ni de la moëlle osseuse. En dehors des raisons sus-nommées, nous aurions dû examiner la moëlle car il y avait une anémie macrocytaire qui demandait des éclaircissements; nous ne pouvons dire jusqu'à quel point le Th02 a causé cette anémie (1.800.000 G.R.).

Le type histologique de ce sarcome du foie ressemble à celui de Mac Mahon. Wohlwill a montré ces préparations microscopiques à ses collaborateurs américains qui ont confirmé la ressemblance des deux cas, sauf que le nôtre est beaucoup plus endothélivoasculaire.

Notre observation concerne une femme âgée de 63 ans, qui fut hospitalisée le 19 janvier 1953 à l'hôpital de Neumunster pour un ictère sévère d'origine indéterminée.

De l'histoire de la malade les dates suivantes sont à rappeler :

1943 : hystérectomie dans la clinique gynécologique de Zurich pour carcinome. Irradiation post-opératoire, contrôle régulier depuis 1951 sans signes de récidives ou de métastases.

1952 : anesthésie du ganglion sténaire pour névrite du bras droit. Depuis la fin d'octobre 1952, douleurs précordiales avec dyspnée d'effort, mauvais état général, perte de poids. Quelques semaines avant l'entrée à l'hôpital : ictère léger et état nauséux persistant ; d'après ce que dit sa fille, cependant, depuis 2 ans déjà douleurs et sensations de compressions à l'étage supérieur de l'abdomen. L'examen clinique montre l'existence d'un ictère important avec un abdomen légèrement tendu et présentant une douleur diffuse à la pression, sans résistance pathologique. Foie et rate non palpables. Examen du sang : 41 % d'hémoglobine, 1,85 millions d'érythrocytes - VG 1,16 - G.B 12.300.

La malade mourut 5 jours après son entrée à l'hôpital dans un coma hépatique.

A U T O P S I E

En dehors de l'ictère généralisé et d'une néphrose ictérique, de réelles modifications n'étaient à signaler vraiment qu'au niveau du foie et de la rate.

Le foie (1.960 G.) était fortement déformé extérieurement par de nombreuses voussures tubéreuses. Sous la capsule se trouvaient des foyers rouges sombres à côté d'un dessin diffus, irrégulier, jaunâtre du tissu hépatique.

COUPE

Tout l'organe était farci de nodosistes sanglantes, de la grosseur d'un haricot à celle d'une prune qui emmergeaient de la tranche de section. En général elles étaient formées d'une masse lilacée, ressemblant par endroit à un caillot, et qui dans certains noyaux étaient creusés de cavités.

Entre les noyaux, le parenchyme hépatique était de couleur brun-sombre et montrait un dessin particulier tout à fait irrégulier, par emmagasinage de petits fragments et de petites stries jaunâtres.

La structure originelle du foie n'était plus reconnaissable. La consistance du tissu hépatique était très élevée.

La rate présentait une capsule irrégulièrement épaissie, gris jaunâtre, de consistance élevée.

Sur la tranche de coupe se trouvaient, irradiant à partir du hile, de petites stries et de petits fragments de couleur jaunâtre, rangés de façon radiaire, et situés dans un parenchyme qui était cependant rouge sombre et compact. Plus loin, on pouvait discerner les noyaux sanglants isolés, les plus gros atteignant la taille d'une cerise.

Les ganglions portaux, para-aortiques et para-tracheaux étaient microscopiquement normaux. Pas de transfusion tumorale au niveau des voies biliaires, du pancréas et du duodenum. Aucune formation tumorale n'était à signaler dans les autres organes.

HISTOLOGIE

Dans le foie et la rate se trouvent d'abord des dépôts étendus du Thorotrast ayant la forme de petits grains et de grumeaux gris-brun fortement réfringents.

Le thorotrast se trouve dans sa majeure partie, emmagasiné dans les cellules reticulo-endothéliales des 2 organes.

1° - dans le foie on peut voir une concentration de dépôts granuleux plus élevés à la périphérie de la capsule de Glisson et des grosses veines interlobaires ainsi que, à un degré moindre, autour de quelques veines centrales. Ces dépôts se trouvent également en partie dans les cellules du T.C. en parties libres dans les intervalles tissulaires.

Dans le tissu splénique, les phagocytes chargés de THO forment par contre des nids épais de grandeur souvent considérables autour desquels on peut constater une certaine sclérose du tissu. Dans le foie également les plus grands foyers de dépôts intra-parenchymateux sont entourés de foyers fibreux dans lesquels se trouvent souvent de nombreuses cellules plasmatiques. Entre les nodosités, le parenchyme hépatique restant, est le siège d'une prolifération plus ou moins diffuse des cellules étoilées de KUPFFER, tandis que le tissu de soutien est souvent fortement atrophié, et par place même entièrement détruit.

Dans ces zones d'atrophie les capillaires sanguins sont élargis, lacunaires et recouverts de rangées de cellules endothéliales à la façon de cordons de perles.

Aux endroits où le tissu de soutien cellulaire a complètement disparu on trouve régorgé de sang un réseau de mailles, de ponts cellulaires endothéliaux de largeurs variables.

Ces structures s'étendent ensuite jusqu'aux aspects caverneux avec de larges lacs sanguins et des septums tapissés d'endothélium. Plus loin elles arrivent à former des foyers caverneux irréguliers avec des septums un peu plus larges, à partir desquels des bourgeons endothéliaux pénètrent à l'intérieur tandis que restent à la périphérie des proliférations de cellules endothéliales plus ou moins solides. A partir d'ici on trouve tous les intermédiaires, jusqu'aux grandes tubérosités remplies de sang. Leurs parois montrent des

poliférations en bourgeons, en bandes, ou en formes de coussins, des cellules étoilées en strates épaisses, dont les noyaux sont, en fuseau, irrégulièrement ovalaires ou lobés et très riches en chromatine. Il n'est pas sûr qu'on y voit des mitoses. Dans le cytoplasme de ces cellules tumorales se trouvent ici et là également du THO. Plus loin on peut reconnaître les signes d'épythrophagie. La paroi des nodosités est sur de grandes étendues complètement nécrotique et remplie de sang.

En d'autres endroits cependant, on reconnaît une zone externe variable de tissu hépatique nécrotique, avec des cellules endothéliales étendues comme un gazon, ordonnées reticulairement.

De temps à autre elles se forment en petites lumières vasculaires et leur cytoplasme contient souvent de très fines charges de THO. Entre ces étendues de cellules endothéliales se trouvent les tissus nécrosés de soutien des cellules hépatiques et isolées, des cellules hépatiques intactes. Vers l'intérieur les proliférations endothéliales diffusent continuellement dans le tissu tumoral profond qui contient ici et là de petites lumières et forme souvent des ramifications en forme d'éperons dans l'intérieur des masses sanguines.

2° - la rate ne laisse plus reconnaître le tissu lymphatique. Les follicules ont complètement disparu. La pulpe est changée en un tissu spongieux, imprégné de sang, de cellules reticulo-endothéliales. De grandes régions de la pulpe sont devenues une masse amorphe, sans noyaux, qui donne la coloration amyloïde positive. Les parois des vaisseaux comme partout dans le foie, montrent une amyloïdose caractéristique.

Les structures parietales des nodosités sont formées également ici de bandes ou de coussinets solides de cellules endothéliales amassées avec formation caverneuse et formations bourgeonnantes, dans lesquelles on voit souvent des nécroses centrales.

3° - Parmi les autres tissus examinés, la sous-muqueuse gastrique et le tissu interstitiel rénal, montrent chargées de THO, quelques cellules du tissu conjonctif et de l'endothélium capillaire. Au niveau des ganglions lymphatiques et de la moëlle osseuse, aucune recherche n'a malheureusement été effectuée car au moment de l'autopsie rien n'était connu sur l'utilisation antérieure du THO.

Les recherches pour l'étiologie du THO montrèrent finalement que la malade au cours de troubles circulatoires dans une jambe avait été soumise à une artériographie avec 2 ampoules de THO le 7 décembre 1938. Soit un intervalle de 14 ans.

Il n'est pas difficile de réunir sous un dénominateur commun tout ce que nous avons trouvé au cours de cet examen :

— disparition du parenchyme spécifique, en forme de foyers dans le foie, diffuse dans la rate ; prolifération des cellules réticulo-endothéliales avec amas tumoraux de cellules endothéliales dans dans les deux organes.

OBSERVATION N° 4

L. FRUHLING
R. GROS
BATZENSCHLAGER

1955

P... Louis, né le 25 février 1903, atteint de troubles vasculaires du membre inférieur droit, reçoit en 1940 une injection artérielle de thorotrast. L'opération ayant été pratiquée sous l'occupation allemande, nous ignorons quelle fut la quantité de substance de contraste injectée.

En octobre 1952, le malade est hospitalisé à la clinique médicale B de Strasbourg avec une symptomatologie de colique hépatique. Mais les douleurs deviennent rapidement permanentes ; il s'installe un subictère généralisé et l'amaigrissement devient inquiétant. A la palpation le foie apparaît augmenté de volume dur, mais lisse.

Les radiographies révèlent la présence de dioxyde de thorium dans le foie, la rate et de nombreux ganglions abdominaux, ainsi qu'un thorotrastome local au contact des artères iliaque et fémorale droites.

Les examens de laboratoire témoignent d'une importante perturbation des fonctions hépatiques. Le syndrome biologique empire en même temps que l'état clinique, et le décès survient le 11 décembre 1952.

Somme toute, le tableau clinique est celui d'une insuffisance hépatique aiguë greffée sur une thorotrastose du foie et de la rate.

COMPTE RENDU AUTOPSIQUE (1952 : 905-775-33)

Le foie et très volumineux (3.750 g), grossièrement mamelonné. A la coupe, tout aspect de parenchyme hépatique a disparu ; il ne reste que de rares et très petites taches irrégulières, jaune-opaques à contours flous, qui pourraient être les restes d'une hépatite aiguë.

La surface de section, d'apparence très particulière, évoque celle d'une fine éponge gorgée de sang.

La rate (160 g) montre à la section de petites stries jaunes or sur un fond rouge foncé. La pulpe blanche n'est pas visible.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

L'infiltration thorotrastée apparaît sous une forme de petits grains brunâtres, brillants, réfringents, agglutinés en corps mûriformes plus ou moins gros. Dans le foie, cette substance étrangère, stockée

par les éléments du système réticulo-endothélial et histiocytaire, se retrouve en abondance dans des îlots et bandes scléreuses qui découpent le parenchyme hépatique en territoires irréguliers, plus rarement en plein lobule hépatique, au contact des travées elles-mêmes.

Dans la rate, les macrophages bourrés de thorotrast ont une disposition généralement périartériolaire.

Si ce corps étranger, granuleux, est relativement facile à reconnaître histologiquement, sa nature exacte peut être établie de manière irréfutable, et sur les coupes histologiques mêmes, par une méthode physique d'autoradiographie, celle des « traces histophotographiques ».

Le néoplasme apparaît évident dès le faible grossissement et semble primitif du foie où il est le plus développé. Il est constitué par des alvéoles cellulaires pleins, formés d'éléments fusiformes, tantôt allongés et tantôt plus trapus, à disposition fasciculée ou tourbillonnée. Plus rarement, les éléments tumoraux présentent un agencement nettement différent et sont alors disposés côte à côte en une assise simple de cellules endothéliiformes bordant des cavités irrégulières vides ou, au contraire, gorgées d'hématies non altérées. Ces cavités peuvent confluer et reproduisent alors l'aspect classique d'un hémangiome caverneux. Malgré la rareté de grosses monstruosité cellulaires et de mitoses anormales ou pathologiques, la nature maligne de ce néoplasme ne fait pas de doute en raison de son caractère envahissant et destructeur. Son mode d'extension est d'ailleurs quasi-spécifique de cette variété de tumeur ; tantôt elle pousse de petits nodules pleins dans les sinus des lobules hépatiques et tantôt les éléments tumoraux forment de véritables pointes d'accroissement, généralement creuses d'emblée, qui tapissent les travées hépatiques d'un recouvrement kupfférien cancéreux.

Des modules sarcomateux tout à fait analogues à ceux du foie se retrouvent dans la rate et la moëlle osseuse.

OBSERVATION N° 5

TESLUK
WARREN
A. NORDIN
DETROIT

Novembre 1955

Il s'agit d'un ouvrier machiniste de 54 ans qui entre à l'hôpital Henry Ford pour jaunisse et douleurs abdominales.

Six mois auparavant il note une asthénie intense et, un mois auparavant une anorexie progressive avec alternance de constipation et de diarrhée. Trois semaines plus tôt, crampes épigastriques intermittentes. Il commence à vomir une semaine avant son admission et un ictère devient notable. Il n'y a pas de mœlena, d'hématémèse ou d'ictère dans les antécédents. Perte de poids notable.

Ses antécédents sont banaux si ce n'est un penchant marqué pour l'alcool. 14 ans auparavant il a présenté un accident cérébro-vasculaire et durant les investigations, il reçoit une injection intra-artérielle de THO pour une angiographie cérébrale. A l'examen, il est cachectique et ictérique.

Température rectale : 100°, 8 F

Pouls : 110

Respiration : 16.

Abdomen distendu et présence de liquide. Le foie est sensible et augmenté de 5 cm sous le rebord costal. La rate n'est pas palpable. Toutefois on ne note pas de point très particulier. Le laboratoire donne les résultats suivants :

GR 3.700.000

GB 25.050

anisocytose - poïkilocytose - hypochromie

CO₂ : 13,5 Vol. %

Chlorures : 97 mg %

Sodium : 132 mg %

Temps de pro-thrombine : 32 s = 23 %

Thymol test : négatif

Cephalin cholestérol test : + 3

Bilirubine : totale 6,8 mg %

directe 2,72 mg %

Calcium : 9,9 mg %

Amylose serique : 60 %

La radio ne montre pas de pneumopéritoine, mais le foie et la rate sont opacifiés légèrement avec de fines mouchetures également visibles dans la rate.

Une paracentèse est faite : on retire 3.500 cc de liquide sanglant. La T.A. est de 9/4 et 1.500 cc de sang sont nécessaires pour la remonter.

Le jour suivant, intervention chirurgicale : on aspire deux litres de sang dans le péritoine ? Cholecystostomie et biopsie du foie.

La T.A. est basse après l'intervention, malgré une thérapeutique appropriée.

Ecoulement sanguin abondant par l'incision. Décès le soir même.

A U T O P S I E

Cadavre amaigri, présentant un ictère modéré. Ecchymose sous-cutanée sur le flanc droit. A l'ouverture, le péritoine contient 1.000 cc de sang, et une ecchymose considérable infiltre le tissu sous-péritonéal. Hépatomégalie importante dépassant de 15 cm le rebord costal. Le foie pèse 5.000 gr et présente un aspect anormal. La capsule est lisse, mais dans le parenchyme on trouve un nombre important de kystes hémorragiques de 2 à 3 cm de diamètre, avec des lésions visibles à l'œil nu.

La section montre un aspect « en rayons de miel », avec lésions prédominantes dans la partie supérieure des deux lobes, là où il existe des signes de coagulation. Là où le parenchyme hépatique paraît conservé il montre des signes de transformation graisseuse avec nécrose centro-lobulaire. Le système biliaire extra-hépatique est normal, si ce n'est la présence de la cholecystostomie.

La rate est également anormale. Elle pèse 260 gr et présente une coloration gris rose. La capsule est épaissie et l'organe dur. Sur la face latérale, présence d'une zone infarctée de 3 x 4 cm. La surface de section est lisse et pâle, sans structure folliculaire visible.

A la jonction gastro-œsophage, ulcération de la muqueuse avec dilatation des veines sous-muqueuses. Quelques zones d'ecchymoses sous-muqueuses dans le colon.

Le cœur pèse 400 gr et présente un lipome de 3 cm fixé au péricarde auriculaire. **Les deux poumons** montrent des signes d'œdème modéré.

EXAMENS MICROSCOPIQUES

F O I E

Les lésions observées macroscopiquement, présentent une structure angiomateuse variant considérablement depuis les larges zones kystiques jusqu'aux nodules microscopiques. Par endroit les kystes confluent, en d'autres endroits ils sont éparpillés. Ils paraissent plus fréquemment situés dans les zone périportables; le plus grand kyste est central, entouré de travées fibreuses, curieuses d'aspect, vaguement « villosité placentaire » les aires kystiques et les canaux sinusoïdaux entre les travées sont bordées de cellules endothéliales, proliférantes, parfois disposées en couche simple, parfois en membranes épaisses. Elles forment fréquemment des masses syncytiales et mamelonnées. Ces zones sont parfois vides, mais souvent pleines de sang. Quand les lésions sont petites, les travées sont formées de cellules hépatiques en bon état ou en voie de transformation conjonctive, et les canaux sinusoïdaux se fusionnent progressivement avec les sinus normaux intra-lobulaires. Dans les foyers microscopiques il y a seulement dilatation des sinus avec nodules focaux de cellules endothéliales. Celles-ci, hyperplasiées, ont une ressemblance étroite avec les cellules de Kupffer, si ce n'est une taille plus grande et de gros noyaux. Le réseau chromatique est fin avec parfois des mottes et les nucléoles anormalement développés. Le cytoplasme est clair ou finement granuleux et peu abondant. Les limites cellulaires sont floues. Les mitoses sont rares.

Signes évidents de phagocytose avec fragments d'hématies et d'hemosiderine. Pas de signe de nécrose ou de dégénérescence cellulaire. En d'autres endroits, là où le parenchyme hépatique est moins attaqué par des lésions endothéliomateuses, les lobules montrent une nécrose centrale hémorragique aiguë due à l'anoxie. Les espaces portes montrent des signes d'inflammation suraigüe et chronique avec calculs dans les canalicules biliaires.

Dans beaucoup de cellules Kupfferiennes, plus spécialement dans les zones de fibrose et dans les espaces portes, présence d'un produit brun-clair, amorphe, sphérique.

En d'autres zones, petits dépôts libres dans le tissu fibreux. Les éléments sphériques sont de taille variable, réfringents mais non polarisables. Ils ne prennent pas les colorations ferriques, bien qu'ils soient grossièrement en rapport avec les zones fibreuses, le rapport n'est pas toujours constant.

R A T E

Fibrose intense avec vacuité presque absolue du tissu lymphoïde. Les sinus persistent entre les septums fibreux et sont bordés de cellules réticulo-endothéliales. Des masses importantes du pigment aperçu dans le foie se retrouvent dans le foyer fibreux et autour des artères. Les dépôts pigmentaires sont ici plus importants. Foyers de nécroses dans les zones d'infarctus.

Les ganglions lymphatiques sont œdematiés avec signes évidents de lymphadénite aiguë et chronique, mais sans dépôts pigmentaires.

Hyperplasie cellulaire dans la moëlle osseuse avec nombreux macrophages renfermant des granules pigmentaires.

Il n'y a nulle part des signes pouvant permettre de supposer que les lésions endothéliomateuses du foie ont envahi d'autres organes.

Le pigment sphérique rencontré dans les tissus est examiné soigneusement par différentes techniques. Lorsque l'on place un morceau de foie ou de rate sur un compteur de Geiger, il y a radioactivité évidente, mais on ne peut pratiquer de mesure quantitative.

Des autoradiographies sont pratiquées et les dépôts de pigments produisent des modifications positives dans l'émulsion employée.

RESUME CLINIQUE

Il s'agit d'un homme de 46 ans qui le 15 octobre 1954 est pris d'une douleur sourde, intermittente dans l'hypochondre droit, irradiant dans la région lombaire droite et dans la région épigastrique. Ces douleurs ne sont pas en rapport avec les repas, mais deviennent plus aiguës lors de l'inspiration. Hyperthermie (38-38,5). 4 jours plus tard : ictère. Pas de vomissements ni d'amaigrissement. A son entrée à l'hôpital, 15 jours plus tard, l'abdomen est ballonné, sans circulation collatérale ni ascite.

L'examen de l'abdomen révèle une masse élastique, incolore, qui semble être en rapport avec le foie. La rate n'est pas palpable.

La radiographie de l'abdomen révèle une opacité hépato-splénique, permettant de penser que le malade a reçu une injection de THO. Il est prouvé que le malade a reçu une injection 22 ans auparavant. Cependant il n'est pas possible de déterminer l'origine de l'injection ni la quantité injectée. 3 jours avant la mort du patient, qui se produit 20 jours après le début des symptômes, l'abdomen augmente subitement de volume, les douleurs deviennent intolérables, et l'état général s'aggrave. Le malade est transporté d'urgence dans un service de chirurgie, avec le diagnostic d'abdomen aigu. Il meurt cependant avant toute intervention chirurgicale.

A U T O P S I E

2 litres de sang et de caillots dans la cavité abdominale.

Rate : Atrophie ($4,5 \times 3 \times 1,5$). A la coupe, pas de follicules, présence de points jaunes soufre brillants et de stries.

Foie : Hypertrophié ($31 \times 22 \times 17$). La capsule montre des stries jaunâtres et des flaqes de contours irréguliers, ayant tendance à s'agglomérer ou à former un réseau. Sur le lobe gauche, à sa partie inférieure il existe une ouverture de la capsule de Glisson, de la dimension d'une paume de main, à travers laquelle s'échappe un volumineux caillot. La coupe à ce niveau montre que les deux tiers externes du lobe sont occupés par une masse tumorale de nature angiomateuse, formée d'espaces lacunaires pleins de sang liquide ou coagulé. Ces espaces varient de la dimension d'un grain de chanvre à celle d'une amende, et sont situés en amas, d'aspect spongieux, identiques aux rayons de miel d'une ruche. Les septums

situés entre ces cavités sanguines montrent de fines striations jaunâtres brillantes. Entre la capsule et la masse tumorale au niveau de la rupture capsulaire il y a un gros caillot sanguin. Les limites entre la tumeur et le parenchyme sont mal définies et il existe une zone de transition de 3 cm environ.

Sur le lobe droit, formations tumorales rouges sombres de la taille d'un grain de blé à celle d'un noyau de cerise, éparpillées ci et là et formant parfois des espaces lacunaires pleins de sang.

Diagnostic macroscopique : Thorotrastose du foie et de la rate et des ganglions du hile hépatique. Sarcome angioplastique du lobe gauche du foie. Nodule tumoral dans le lobe droit. Rupture de la tumeur avec formation d'un hématome sous-capsulaire.

Hémopéritoine.

EXAMENS MICROSCOPIQUES

Aspect bigarré de la tumeur ; lacs sanguins, formations vasculaires irrégulières, amas de réticulum et plus rarement aires solides, formées de cellules ovales ou allongées. Celles-ci sont presque limitées en un noyau, toujours très riche en chromatine. Ce type de cellule est le plus fréquemment rencontré dans le néoplasme, mais dans les aires solides les atypies cellulaires sont plus nettes que partout ailleurs. Les cellules varient en dimension et leur disposition est des plus irrégulières. Présence de fibres colorées par le Van Gieson, parmi les cellules avec prédominance de fibres précollagènes. Même dans les aires solides l'on trouve des crevasses étroites. Les zones réticulaires sont nombreuses, parsemées de cellules anastomosées les unes des autres par leurs extrémités, formant de vastes plages pleines d'érythrocytes. Les éléments tumoraux ont tendance à se rassembler et à former des crevasses irrégulières.

Les parois des lacunes vues macroscopiquement ou à l'examen histologique sont de structure variable. Elles sont formées de travées fibreuses avec ou sans cellules tumorales et de macrophages contenant du THO, par le tissu néoplasique et parfois même par les travées hépatiques, dont les sinus s'ouvrent parfois dans ces lacunes. Leur contenu varie avec les éléments constituant la paroi, soit fragments tumoraux soit cellules néoplasiques isolées, ou macrophages chargé de THO, ou même cellules hépatiques.

A la coupe de cette tumeur on retrouve de nombreuses structures hépatiques normales telles que débris de travées, espaces portes, bourrés de macrophages avec du Tho et cicatrices contenant elles aussi de cette substance.

La tumeur envahit les espaces portes où elle forme parfois des crevasses sur les bords desquelles les cellules néoplasiques se disposent telles des cellules endothéliales. Quelques ramifications de la veine aorte sont envahies de même que les canaux lymphatiques, le long desquels les cellules tumorales prennent un aspect endothélial.

La disposition des cellules tumorales entre les travées hépatiques et sur le bord des travées est d'un intérêt tout particulier. Parfois elles sont situées exactement à la place des cellules de Kupffer en longues files le long des travées. En coupe oblique les cellules tumorales sont disposées en fourreaux autour d'un groupe de cellules hépatiques ou parfois même autour d'une cellule isolée. Entre ces fourreaux il est fréquent de rencontrer des espaces du type « Espace de Disse » pleins d'érythrocytes et de phagocytes chargés de THO'. Avec les colorants du collagène, les cellules tumorales composant ces fourreaux apparaissent situées sur une membrane basale très fine et l'espace compris entre eux et les cellules hépatiques est parsemé d'un fin réseau de fibres en toile d'araignée.

Les cellules hépatiques situées dans cette zone sont atrophiques et montrent de la chromatolyse. Celles qui sont situées dans un fourreau de cellules tumorales sont éparpillées dans les lacunes sanguines.

Les éléments néoplasiques qui prolifèrent entre les travées hépatiques créent différents types structuraux. Souvent, ils forment un réseau en mailles de filet, et les éléments fibreux réticulaires s'enchevêtrent. Il existe aussi des proliférations formant un pont d'une travée à l'autre et des formations à types de syncytium.

Des travées fibreuses chargées de THO traversent la zone compacte du néoplasme. Les nodules indépendants cancéreux du lobe droit présentent le même type lacunaire et ne contiennent que très peu de THO.

CAROLI

Revue des Maladies du Foie

1956

I. — ETUDE CLINIQUE

D^r CAROLI. — Le cas que je vous présente aujourd'hui est celui d'un ingénieur de 58 ans. M. Mat... dans les antécédents duquel on retrouve une sympathicectomie bilatérale pour artérite des membres inférieurs, faite alors qu'il avait 38 ans, en 1934, par M. Leriche. Cette intervention fut suivie d'un succès tellement complet que M. Leriche refait une nouvelle artériographie de contrôle en 1952, examen qui confirme la persistance des bons résultats fonctionnels. Le 2 mai 1956, cet homme en pleine santé ressent une douleur brutale dans la fosse iliaque droite, se généralisant rapidement à tout l'abdomen, accompagnée d'une température à 39°, et de constipation. On pense à une appendicite aiguë. Par ailleurs, l'état général s'altère; apparaissent un météorisme abdominal, une légère circulation collatérale et l'on palpe le foie dans la région épigastrique. Cependant, des douleurs persistent, la température aussi, l'asthénie devient considérable, le malade entre en subocclusion et l'on intervient avec le diagnostic d'abcès appendiculaire rétro-ceccal.

On trouve un appendice et un colon normal, une lame d'ascite claire, et un foie augmenté de volume et marronné sur toute son étendue. Les suites sont simples, mais l'asthénie persiste, la température aussi (38° 5) et vu le développement d'une ascite franche, le diagnostic de cirrhose non éthylique est posé, étant donné l'absence d'antécédents alcooliques. Le malade m'est envoyé un mois après le début de sa maladie avec une ascite modérée, un foie augmenté de volume, surtout aux dépens du loge gauche, une asthénie et un amaigrissement considérable et, faits nouveaux, un oedème très important des membres inférieurs et un léger sub-ictère. Parmi les examens de laboratoire, on note une B.S.P. très altérée avec forte rétention à la 45° minute, un Gros très positif, une augmentation des alpha et des gamma globulines. Le diagnostic de cirrhose s'impose, bien que l'étiologie en soit obscure, la notion d'éthylisme manquant totalement ainsi que celle d'ictère préalable.

Cependant, le contraste entre l'ascite discrète et le gros oedème des membres inférieurs me semblait d'un mauvais pronostic quant à l'efficacité de la cure diététique. J'ai confié le malade à M^{lle} Wolf. Un traitement de mise à plat par ponctions, régime déchloruré ainsi que des antibiotiques, du direxiode et du cortancyl fut commencé. Mais l'on s'aperçut au bout de huit jours qu'il s'agissait

d'un échec thérapeutique. Les œdèmes persistent, l'état général s'aggrave, l'épreuve de la B.S.P. également, le taux de prothrombine tombe de 50 % à 25 % et surtout, je sens le foie augmenter progressivement de volume. Ce foie devient d'ailleurs douloureux. Or, il existe dans le service un principe. Il n'y a pas de cirrhose hypertrophique qui grossisse, il n'y a que des carcinomatoses. M^{lle} Wolf soupçonnant un néoplasme au niveau de l'estomac ou du colon fait faire des radiographies et nous découvrons à la fois la clé du problème et la règle diagnostique suivante : tout foie qui grossit chez un sujet qui a été opéré de sympatricectomie entre les années 1930 et 1940 est un malade qui a eu une artériographie au thorotrast, et la maladie hépatique qu'il présente doit être une maladie secondaire au stockage du thorotrast dans le foie et la rate. Cette dernière, comme vous le voyez sur les radiographies, est surchargée de thorotrast et à la fois atrophiée ; les contours du foie sont parfaitement visibles ; il existe une pétrification et une opacification du système réticulaire des ganglions, à la fois dans le hile du foie jusque devant la colonne vertébrale le long de la splénique et jusque dans la rate. Nous voulions avoir une image laparoscopique de cette lésion mais, en quarante-huit heures, nous avons assisté à une aggravation terrible de l'état général et il n'a pas été possible de pratiquer une laparoscopie. Nous avons pu toutefois faire un prélèvement hépatique qui va permettre à Etévé de vous montrer la lésion caractéristique de l'hémangiome malin, secondaire à la séquestration intra-hépatique, pendant 24 ans, de thorium provenant de l'artériographie faite en 1932 au thorotrast.

II. — ETUDE HISTORIQUE

D^r ETEVÉ. — L'examen du fragment de foie montre des lésions histologiques considérables qui remanient totalement la structure lobulaire et trabéculaire du parenchyme hépatique. On observe de vastes zones de nécrose hémorragique frappant la plus grande partie du parenchyme hépatique restant. Mais la lésion essentielle est représentée par une prolifération du mésenchyme inter-trabéculaire. Cette prolifération apparaît très fibreuse. Elle se présente sous forme de cordons de collagène en trousseaux plus ou moins lâches, plus ou moins épais, qui se développent entre les travées qu'ils repoussent, tronçonnent.

Des cellules sont associées à cette fibrose. Elles se présentent sous forme d'éléments très irréguliers, à cytoplasme aux limites imprécises, à prolongement effilé. Les structures des noyaux sont très inégales. Nombre de ceux-ci sont déformés, irréguliers, volumineux, avec plusieurs nucléoles énormes.

Souvent même ces structures nucléaires apparaissent nettement monstrueuses, de type franchement tumoral malin. Cependant, les mitoses restent l'exception.

Le caractère malin de cette prolifération cellulaire qui caractérise ainsi le développement de la fibrose est encore plus évident

à l'examen des applications sur lames qui ont été effectuées avec le fragment hépatique et après coloration cytologique nouvelle. Les noyaux très volumineux, très irréguliers, avec de très gros nucléoles multiples sont caractéristiques des cellules en prolifération maligne. L'aspect très grêle du réseau de chromatine des noyaux sur les frottis, les formes effilées, allongées des cellules sur les coupes et leur topographie en coulées intertrabéculaires sont caractéristiques de la nature endothéliale kupfférienne des éléments cellulaires.

La lésion histologique apparaît donc être constituée par une prolifération tumorale maligne systématisée des éléments mésenchymateux caractéristiques d'un endothéliome malin kupfférien. L'élément angiomateux reste dans ce cas d'importance très secondaire ; on observe peu de fentes vasculaires ou de sinus sanguins. L'élément hémorragique signalé plus haut correspondant plutôt à une nécrose hémorragique qu'à une néoformation vasculaire.

« B »

Les epitheliomas du foie

U.K. 129/51

En octobre 1930, à l'âge de 33 ans, hospitalisation pour une jaunisse à l'hôpital Moabit de Berlin où l'on a pratiqué 3 fois des injections de thorium dans le bras droit pour opacifier la vésicule biliaire et le foie. Il pouvait s'agir d'environ 80 cc de ce moyen de contraste, comme c'est normal dans les hépatoliénographies. En 1937, la patiente a eu de nouveau une tuméfaction de la vésicule biliaire et du foie. Pour cette raison, elle a été ensuite radioscopée plusieurs fois.

En 1937, radioscopie et graphies pour tuméfaction du foie et de la rate.

En 1939, accident de travail : radioscopie et graphies de la poitrine et de l'estomac.

En 1940, radioscopie et graphies de la rate, du foie, de l'estomac et de la vésicule biliaire.

En 1941, accident de travail : examen radiologique de l'articulation du genou droit.

En 1951, à l'initiative du médecin de l'usine ; 2 graphies de la jambe droite, 2 du bras droit, 2 du bassin et 2 de l'épigastre.

Plaintes actuelles : depuis 1947, la patiente accuse des troubles du bras droit, des douleurs dans l'articulation de l'épaule irradiant aussi sur le bras droit. Au printemps 1950, de nouveau les mêmes troubles avec en plus, une inflammation du sciatique à droite. Pour cette raison, elle fut de nouveau hospitalisée pendant 14 semaines à l'hôpital Moabit de Berlin. Après sa sortie, les troubles du bras droit se sont améliorés, pour réapparaître bientôt à la hanche droite et à la jambe droite. Dans la région de la rate et dans la région épigastrique centrale et droite, parfois apparaissaient également des douleurs violentes. Pour la première fois la malade a été envoyée dans notre clinique le 28/3/1951.

Constatations : patiente de 53 ans, petite, forte, en bon état général. Peau et muqueuses visibles bien irriguées par le sang. Pas d'œdème, d'exanthèmes ni de tuméfaction ganglionnaire.

Constatations locales : paroi abdominale quelque peu flasque, abdomen mou, pas de résistances pathologiques palpables. Rate et foie palpables sans certitude. Douleur à la pression dans la région

de la vésicule biliaire et vers l'épigastre, sans résistance sensible. Loge rénale libre des deux côtés. Membres : bras gauche et jambe gauche = mobilité libre : bras droit = également mobilité normale, sans indications sur la douleur. Dans le pli du coude droit se trouve un nodule dur du volume d'une petite prune environ, qui est douloureux à la pression ainsi qu'au mouvement, la force de la main droite n'est pas diminuée par rapport à celle de la gauche. La jambe droite a la mobilité active libre, les mouvements passifs produisent des douleurs dans l'articulation de la hanche. Les points de pression sur le sciatique ne sont que légèrement douloureux. Lassègue négatif ; des télangiétasies en rameau de bouleau sur toute la jambe droite, pas d'altérations pathologiques constatables sur d'autres organes.

Résultats des analyses ultérieures : Formule : Hb 90 %, Ery 4,5 mill. F. I 1,0, Leuco 6.800, Formule diff. éosine 3, cellules à bâtonnet 5, à noyau segmenté 74, lympho 17, mono 3. V.S. d'après Westergreen 31/63, pas d'altérations pathologiques constatables dans les urines.

Examen du fonctionnement du foie : Weltmann 0,5 %, cadmium sulf (+) bilirubine moins de 0,5 mg %, Takata-Ara 80 mg %. La charge à galactose avec 40 g. de galactose ne donne aucune déviation de la norme. Thrombocytes 313.840, réticulosytes 12 %.

Albumine dans le sérum : albumine totale 7,817 g. %, albumine 4,089 g. %, globuline 3,728 g. %, alpha globuline 0,578 g. %, Beta-globuline 0,420 g. %, gamma-globuline 2,730 g. %, quotient 1,09 %, ECG : type d'hyperfonctionnement gauche.

Examen radiologique : (Médecin-Chef Eichhorn). Le radiogramme de l'articulation du coude droit et de l'avant-bras inclus, présente deux doigts au-dessus de la fente articulaire sur le côté des fléchisseurs de la partie supérieure du bras devant la diaphyse de l'humérus une ombre calcaire bien limitée, d'aspect granuleux, de dimension d'une bonne cerise.

Les dépôts pariétaux calcaires présentent une veine partant de ce point.

La radioscopie du thorax montre dans le champ supérieur droit deux opacifications en stries, d'environ 1 cm. Pendant la radioscopie de l'abdomen, se projetant sur la poche de l'estomac, frappe la vue, l'ombre de la rate de la dimension d'une pomme, très riche en contrastes. L'ombre du foie montre également un contraste accentué, bien que moins prononcé que celui de la rate. La rate n'est pas augmentée de volume. Le foie semble être discrètement augmenté de volume et également épaissi. Le thorotrast s'est déposé ici dans le système réticuloendothélial et dans les septi conjonctifs.

En outre, un grand nombre de ganglions lymphatiques se visualisent dans la région du hile du foie.

Les ombres du foie et de la rate, très riches en contrastes dans le radiogramme.

Diagnostic radiologique : Dépôt de thorotrast dans le pli du coude, la rate et le foie et dans les ganglions hépatiques régionaux adjacents.

D'après les constatations présentes, on devrait admettre que surtout les plus grands troubles dans la région du bras droit et de l'épaule droite, ainsi que les troubles dans l'épigastre, devaient être interprétés comme des lésions thorotrastiques tardives. Après l'exécution d'une physiothérapie, la patiente a quitté la clinique dans un état amélioré, pour rester en observation ultérieure.

Déjà au milieu de novembre 1951, la patiente a été réadmise dans la clinique, vu qu'elle accusait depuis septembre de la même année une anorexie croissante, de l'éruclation, des tiraillements et des crampes dans la région de l'épigastre, de l'estomac et du cœur. Néanmoins, la patiente a de nouveau travaillé jusqu'à la fin octobre.

L'examen clinique n'a pas montré de changements essentiels. Le foie dépassait de deux doigts environ le bord de l'arc costal. Il y avait là une plus grande sensibilité à la pression, le bord inférieur droit faisait l'impression d'être légèrement bosselé. La région de l'estomac, dans son ensemble, libre, la rate non palpable, le reste de l'abdomen libre de résistances pathologiques.

La formule présente les taux suivants : Hb 84 %, Ery 4,1 mill. FI 1,0 Leuco 6.800, formule diff. Eos. 4, cellules à bâtonnet 9, à noyau segmenté 5,7 lymph 26, mono 2, cellules jeunes 2.

Ponction sternale. Appréciation quantitative et qualitative : inhibition nette, bien que modérée du système leucopoïétique et érythropoïétique. Les granulocytes présentent des multiples signes de dégénérescence sous forme de formations vacuolisées en amas. Sur des éléments pathologiques se trouvent des cellules tumorales et des dépôts de thorotrast. A l'aide du compteur de Geiger, on peut même constater une radio-activité du produit de la ponction sternale.

Urine toujours sans particularités Takata-Ara 40 mg. %, bilirubine dans le sérum moins de 0,5 mg. %, Weltmann 0,4 ‰, cadmium négatif, thymol test. négatif. Albumine dans le sérum : albumine totale 7,59 %, albumine 3,56 g. %, globuline 4,03 g. %, alpha 1,35 g. %, alpha 2,87 g. %, beta 1,00 g. %, gamma 1,81 g. %. Quotient 0,88 V.S. d'après W.G. 96/118. R.R. 90/70.

Au début de décembre 1951, après qu'une laparotomie épigastrique ait été envisagée, se manifesta subitement un ictère progressant rapidement, sans nausées et avec coliques dans le côté droit de l'abdomen. La sédimentation s'est encore accélérée jusqu'à 110/117. Leuco 8.000. La formule présente maintenant une nette déviation vers la gauche. La Bilirubine s'élève jusqu'à 2,25 mg. %. Bilirubine et urobiline dans l'urine = négatif. Les selles étaient parfois d'une couleur d'argile, parfois elles étaient colorées. Au cours de l'évolution ultérieure = baisse de l'Hb jusqu'à 68 %

et élévation des Leuco à 15.000. Temps de coagulation 4 $\frac{1}{2}$ min. Temps de saignement 2 min, calcium dans le sérum 11,6 mg. %, urée dans le sérum 0,23 ‰. Les phosphates alcalins et acides ne présentent pas de changements pathologiques. Sucre sanguin 78 mg. %. Epreuve de galactose reste toujours dans les limites de la norme. Etant donné que l'état de l'ictère restait constant - laparotomie après une préparation convenable. Au cours de l'opération, on trouve dans la région du hile et du lobe droit du foie une tumeur sclérosée, très dure, bosselée d'une façon caractéristique, du volume d'un poing d'homme, dépassant quelque peu la surface antérieure de foie. La vésicule biliaire est libre, mais les canaux biliaires, sur une grande étendue, sont comprimés par la tumeur proliférante. Il s'agissait sans doute d'un carcinome du foie au sein des dépôts concentriques de thorotrast démontrés radiologiquement au hile du foie. Après une amélioration postopératoire passagère de l'état de la patiente et l'élévation ultérieure du taux de Leucocytes à 24.000, avec une déviation simultanée modérée vers la gauche et une lymphocytose relative, environ 4 semaines plus tard la malade mourut. Pendant l'évolution postopératoire, des métastases, ayant rapidement atteint la dimension d'un œuf de poule, se développèrent chez cette malade dans la partie supérieure de la jambe, juste au-dessous de l'arcade fémorale, ainsi que dans la région de l'aisselle gauche.

Diagnostic anatomo-pathologique (Prof. Anders) : Carcinome primitif du volume d'un poing d'homme, qui s'est développé au centre du lobe droit sur dépôt de thorotrast. Maladie principale : carcinome primitif du foie. Cause de mort : défaillance cardiaque et circulatoire avec cholémie.

La tumeur se développe en avant et en bas vers le hile du foie, avec compression secondaire des voies biliaires intra et extra-hépatiques. Ictère généralisé de la peau et des muqueuses. La tumeur est de consistance extrêmement dure, solide, de nature d'un fibromyome calcifié. Les limites nettes de la tumeur dessinent des lignes circulaires convexes par rapport au tissu hépatique environnant. Dans le parenchyme hépatique pas de métastases reconnaissables macroscopiquement. En dehors de la tumeur, la surface du foie présente une structure grossièrement bosselée à forte coloration ictérique. Sur de nombreuses coupes l'image de cirrhose hépatique manque. Par contre, on trouve une forte fibrose des septa hépatiques interstitiels. Cette fibrose irradie çà et là vers la capsule du foie et se trouve probablement en rapport avec le tissu conjonctif préexistant. Le foie dans son ensemble est quelque peu augmenté de volume, son poids n'a pu être déterminé pour des raisons extérieures.

LE DUCTUS CYSTICUS ET LA VESICULE BILIAIRE

Une formation nodulaire circonscrite, du volume d'un petit haricot, se trouve dans la muqueuse de la vésicule biliaire. La branche principale de la veine porte est revêtue par le tissu tumoral solide. Ici, pas d'invasion du tissu tumoral dans la lumière vasculaire. La branche principale de la veine porte est libre de thrombose.

Des adhérences et des conglutinations postopératoires entre la surface du foie et les organes voisins. Infiltration carcinomateuse des ganglions lymphatiques régionaux près de la veine porte et près du bord supérieur du pancréas, avec une induration fibreuse de toute vraisemblance due à la déposition simultanée et généralisée de thorotrast.

Pancréas : Macroscopiquement R. à S. pas de signes de cirrhose.

Rate : Petite, quelque peu dure, avec un dessin trabéculaire remarquablement net.

Petites métastases carcinomateuses isolées dans l'endocarde droit. Les deux poumons sont libres de nodules métastatiques. Une métastase isolée dans le ganglion lymphatique de l'aisselle gauche, ainsi que des métastases dans les ganglions lymphatiques, dans les ganglions inguinaux gauches et dans les ganglions mésentériques. Œdème pulmonaire généralisé. Dans la région de la veine cubitale correspondante du pli du coude droit, se trouve une induration tissulaire presque tumorale très solide, du volume d'une grande cerise, correspondant à l'endroit d'injection intraveineuse de thorotrast pratiquée 21 ans auparavant.

Résultat histologique (Prof. Anders). Nous avons devant nous un carcinome à forte croissance diffuse, et d'après sa structure histologique, devant être considéré comme un carcinome primitif hépatocellulaire. Les atypies nucléaires sont d'une intensité particulière. Au sein de proliférations tumorales on trouve des cellules en destruction, contenant des masses cristallines amorphes. Par endroits, ce matériel se rencontre libre dans le tissu. Le carcinome a formé un stroma très étendu. Forte déposition du thorotrast dans la pulpe splénique, ainsi que dans les couches pariétales des vaisseaux.

La structure des ganglions lymphatiques a totalement disparu et est remplacée par des trainées et des associations de la tumeur primitive. Les nids tumoraux infiltrent en îlots tout le ganglion lymphatique.

Les cellules tumorales varient dans leur forme : la structure nucléaire des cellules polyédriques fortement vacuolisées reste en majeure partie conservée ; dans de vastes régions la structure est déjà effacée et des cellules se trouvent en voie de destruction. Les noyaux sont gros et massifs. Les limites cellulaires sont en partie conservées, en partie les noyaux dépouillés et dénudés reposent dans le tissu fibreux hyalin œdémateux. Le pigment finement granuleux est soit déposé dans les cellules en amas épais, soit semble libre dans le tissu.

B... Marcel, né en 1900, chauffeur de taxi.

Le début de son histoire pathologique remonte à 1929 ; mi-février de cette année, il présente une urétrite qui est considérée comme blennorragique soignée à St-Louis ... en fait le gonocoque ne semble pas avoir jamais été mis en évidence.

En mars de cette même année 1929, apparition assez soudaine d'un scotome central de l'œil gauche, avec fièvre et douleurs. La papille est œdématiée, hémorragies rétiennes.

Le 11 mars, 7 jours après le début on procède à l'énucléation de l'œil gauche. Les signes cliniques et l'examen de la pièce auraient permis de conclure à l'époque à une chorio-rétinite à staphylocoques dorés.

Parallèlement le malade avait présenté un abcès de la prostate, également à staphylocoque doré ; premiers signes le 7 mars, ténesme, incision de l'abcès le 9 mars.

En avril 1929, rachialgies dorsales moyennes précédant de 4 jours une paraplégie flasque brutale qui nécessite une hospitalisation à St-Louis ; la paraplégie est totale, signe de Babinski bilatéral, troubles sensitifs remontant jusqu'aux fausses côtes avec une limite linéaire, sensation pénible de cercle de fer à la base du thorax ; une rétention vésicale apparaît vite, elle devait durer 6 semaines ; P.L. liquide clair, 2 lymphocytes, 1,20 gr. d'albumine, BW négatif dans le liquide céphalo-rachidien ainsi que dans le sang ; une hémoculture est négative ; on note à cette époque un souffle systolique de pointe propagé à l'aisselle, souffle qui devait disparaître en 15 jours.

Cependant le malade reste paraplégique des escarres apparaissent, rapidement extensives aux points habituels, la paraplégie passe à la spasmodicité, mais les troubles sensitifs régressent, laissant une hypoesthésie à tous les modes sur les 2 membres inférieurs ; la vessie est incontinente avec des urines qui demeurent infectées. En août 1929, quelques mouvements réapparaissent aux membres inférieurs, mais la paraplégie tend à se mettre en flexion. Il faut lutter contre les spasmes en flexion, et c'est seulement en juillet 1930 que le malade peut recommencer à marcher à l'aide de deux cannes, démarche qui reste cependant spastique.

En février 1931, le malade présente une pyélonéphrite à colibacille.

En juillet 1933, un autre accident survient ; une ostéomyélite de l'extrémité inférieure du fémur gauche qui nécessite, entre juillet 33 et février 34, 3 interventions.

C'est très probablement vers cette époque que fût pratiquée une artériographie fémorale, mais elle ne figure pas sur les observations qui sont venues jusqu'à nous, et l'on ne sait pas exactement pour quels troubles elle fut faite. Seul l'interrogatoire devait, bien plus tard, retrouver cet antécédent important et préciser que l'injection avait été faite du côté gauche. Nous verrons enfin que le thorotrast était certainement en cause.

De 1933 à 1940 on assiste à une amélioration très lente des troubles paraplégiques, et le malade entre à Garches comme « chronique », en 1937. Il devait mourir fin 1954.

Pendant une quinzaine d'années rien de notable ne survient ; une escarre sacrée persistante doit cependant être traitée chirurgicalement. On fait en décembre 1951 une résection du col vésical.

C'est en février 1951 qu'à l'occasion d'une urographie intra-veineuse on découvre une image d'opacification très extraordinaire du foie et de la rate. Le foie est de dimensions sensiblement normale, mais opacifié par un semis de petits nodules très opaques. La rate est plus opaque encore, presque homogène avec cependant un fin granité d'une très grande densité optique aux rayons, elle aussi est de taille normale ; dans la région prévertébrale une série de taches très denses font d'abord penser en raison de leur topographie à une appartenance pancréatique ; cette hypothèse doit être abandonnée en faveur d'images ganglionnaires préaortiques de la région cœliaque.

La santé du malade semble cependant parfaite à cet égard. Aucune anomalie biologique importante n'est notée, et c'est surtout le problème diagnostique posé par ces opacités hépatospléniques qui retient à cette époque l'intérêt du Chef de service, le Docteur René Bénard. Ce problème est d'ailleurs assez vite résolu, car ces images très spéciales font rechercher une artériographie ancienne et le malade retrouve aisément cet antécédent dans ses souvenirs. Le foie étant de volume normal, le malade ne se plaignant de rien, on décide de s'abstenir d'autres investigations chez ce pauvre homme déjà accablé par le sort et on se contente de le surveiller.

Le 20. 11. 1951, urée sanguine : 0,37, Thymol-test : 3,9 unités, Mac Lagan (31 U. Vernes) : cholestérol total : 2,50 avec un rapport E/T de 0,66, prothrombine : 100 %, galactosurie normale ; fibrinémie : 3,70.

Fait curieux, de nouveaux accidents staphylococciques ou très probablement staphylococciques se produisent encore à cette période. 23 ans après les premiers épisodes : furoncles du périnée et de la fesse en janvier 1952 ; puis en février 1952 ; arthrite de

la hanche gauche, extrêmement douloureuse, s'accompagnant de tuméfaction inflammatoire de la région inguinale et donnant une image franchement pathologique à la radio : pincement externe de l'interligne, image géodique de la tête, flou du sourcil cotyloïdien. L'immobilisation plâtrée et les antibiotiques viennent à bout de cette ostéo-arthrite qui devait cependant immobiliser longtemps le malade, et les clichés montrent des lésions constructives de la hanche. En mars 1952 : c'est encore une dermatose vésiculeuse dans laquelle on trouve du staphylocoque doré.

1952, 1953, début 1954 ; l'état du malade est stationnaire, il se porte assez bien, on retrouve, au hasard des vérifications radiologiques les images inchangées du foie et de la rate.

C'est en avril 1954 que des manifestations nouvelles apparaissent : d'abord quelques étoiles vasculaires sur le nez et les pommettes puis des épistaxis qui se répètent mais sont alors attribuées à une cause locale. Le foie reste de volume normal.

En août 1954, la situation change : asthénie, amaigrissement, alternances de diarrhée et de constipation. Maintenant le foie apparaît gros, débordant de 3 travers de doigt les fausses côtes, et un examen radiologique pratiqué à cette époque précise que l'organe a augmenté de volume, la rate restant semblable à elle-même.

Mais ce gros foie augmente de volume, une certaine circulation collatérale s'installe, le malade saigne de temps à autre (épistaxis ou petites hématuries). En octobre 1954 ; le malade fait un ictère léger, et le bilan biologique donne à cette époque les résultats suivants : urée : 0,40 - protides : 93 gr. dont 43 gr. d'albumine et 50 gr. de globuline avec rapport S/G de 0,84 - Test de Gros : 1,2 cc - Thymol : 7,8 unités Mac Lagan - Bilirubénémie : 40 mg % - Cholestérol total : 1,87 - Estérifié : 1 - Rapport E/T : 0,53.

Une certaine amélioration se dessine, l'ictère disparaît, mais l'évolution devait alors se faire de façon accélérée ; l'état général s'aggrave, le malade somnole pendant la journée, les épistaxis se répètent. A nouveau l'ictère apparaît et fonce en restant cependant modéré ; les épistaxis, l'amaigrissement s'accuse, la température reste basse, une ascite s'installe et augmente peu à peu, les taches vasculaires de la face se multiplient, petit oedème des membres inférieurs.

Le foie est maintenant très gros, débordant de toute une main le rebord costal, douloureux spontanément et au palper, surtout par places, et ces zones semblent correspondre à de gros nodules perceptibles au palper. La rate, cependant, n'est pas perceptible. Les urines sont rares et foncées.

Hypothermie, agitation ou torpeur, hémorragies digestives, c'est un tableau d'ictère grave avec des perturbations biologiques importantes ; hémogramme : 3.100.000 G.R. et 21.000 G.B. Protides : 41 gr. d'albumine et 51 gr. de globulines, le rapport étant de 0,78.

La mort survient le 30 novembre 1954, le diagnostic clinique ayant été en faveur d'une association néoformation et cirrhose.

Vérification anatomique : A l'ouverture de l'abdomen : 2 litres environ de liquide citrin. Très gros foie (2 kg, 920) adhérent au colon transverse, très dur et bosselé.

La plus grande partie du lobe droit a un aspect homogène jaune clair ou blanchâtre ; le tissu est très dur à la coupe ; le lobe gauche est formé de tissu hépatique rougeâtre foncé, d'aspect cirrhotique, au sein duquel on voit des îlots de toutes tailles depuis celle d'un pois jusqu'à celle d'un œuf reproduisant l'aspect de l'énorme masse qui occupe le lobe droit. En surface, ces nodules donnent un aspect de taches de bougie. **La rate** est petite (70 gr.) très dure à la coupe, avec une capsule épaisse. **A la coupe :** trame dense faite de marbrures blanchâtres prolongeant la capsule et enserrant un tissu rouge vineux.

Tout le tractus digestif est prélevé en bloc et minutieusement examiné à la recherche d'une lésion primitive ; aucune anomalie, même minime, aucune zone suspecte ne peut être décelée ; à noter seulement sur la muqueuse un piqueté hémorragique.

Les ganglions latéro-aortiques sont blancs et très durs à la coupe.

Les autres organes sont normaux (pancréas 120 gr. : reins 200 gr. à droite et 270 à gauche). Le cerveau et la moëlle sont macroscopiquement normaux.

Des radiographies des pièces d'autopsie sont pratiquées et objectivent les opacités du foie, de la rate, des ganglions.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

- a) - **Foie.** — Le parenchyme hépatique qui présente des noyaux néoplasiques plus ou moins volumineux et des zones cirrhotiques, est le siège d'un bouleversement absolument extraordinaire.

Zone cirrhotique : C'est dans la zone d'apparence cirrhotique que le polymorphisme lésionnel atteint le maximum d'intensité. On constate, en effet, six aspects élémentaires constamment intriqués :

1° - des îlots de tissu hépatique encore intact ou à peu près intact, capricieusement distribués. Certains îlots sont exempts de bile, d'autres fourmillent de thrombi biliaires.

2° - des ébauches de cirrhoses interstitielle diffusent sans disposition annulaire, avec hypergénèse importante du collagène.

3° - des dépôts abondants de thorotrast se présentent sous l'aspect habituel de fine grenaille noirâtre ; ces dépôts prédominent dans le système kupfférien, mais souvent situés en pleine sclérose.

4° - Très nombreuses sont les plages de nécrose aboutissant à une destruction complète des tissus. Ces plages ont une disposition infarctoïde. Elles sont parfois centrées par une petite nappe hémorragique.

5° - Mais l'aspect se complique encore du fait d'une prolifération très importante de canalicules biliaires. Cette prolifération passe par tous les stades depuis la simple hyperplasie jusqu'à la disposition adénomateuse, comme dans les cirrhoses, pour aboutir enfin au stade suivant.

6° De véritables foyers néoplasiques constitués par des cordons anarchiques différenciés en tubules.

b) - **Rate.** — Dans la rate les dépôts sont beaucoup plus massifs dans les travées fibreuses et surtout dans celles qui contiennent une artère. On observe du centr de la travée à la surface, l'artère, puis, dans l'adventice, les dépôts de thorotrast, puis une couche fibreuse et enfin la pulpe rouge. Ici et là quelques rares mottes de grenaille dans la pulpe rouge. La pulpe blanche est plutôt en voie d'atrophie. Il n'y a pas de métastases néoplasiques dans la rate.

c) - **Ganglions.** — Il est intéressant de noter que le rôle sclérogène du thorotrast est encore plus accusé dans les ganglions que dans le foie ou même la rate.

Les deux ganglions examinés (coeliaques) sont transformés en masses fibreuses à couches stratifiées. Entre les couches se disposent des dépôts de grenaille.

Etude auto-histo-radiographique. Des auto-histo-radiographies ont été pratiquées sur des coupes de foie et de rate. On remarque des traces émises par les dépôts de contraste.

K.S. Femme de 52 ans.

1. - Début de la maladie. Octobre 1931 — 31 ans — constatation de 2 kystes hydatiques du foie à l'hôpital Moabit de Berlin.

Pour assurer le diagnostic : hepatolienographie au THO (60 à 70 cc I.V.).

Diagnostic et traitement : Gros kystes hydatiques des lobes droit et gauche du foie — Décembre 1931 : intervention pour ablation d'un de ces kystes (Docteur Borchardt, Berlin) — Mars 1938 : ablation du deuxième kyste : guérison complète par la suite.

2. - Période de latence.

Depuis 1942 fléchissement de l'état général. Etat nauséux et coliques à l'étage supérieur droit de l'abdomen et dans la région hépatique.

1948 : hospitalisée à l'hôpital Eosander, Berlin : foie hypertrophique, atteignant la crête iliaque.

Au bord antérieur du foie se trouve une formation lisse, douloureuse, dure, donnant l'impression d'une tumeur.

Rate également hypertrophiée et percutable.

Leucopenie à 2.500 G.B.

V.S. 33/59.

Les radios abdominales montrent l'hypertrophie hepatosplénique rendue visible par l'imbibition du THO.

13 mars 1948 : laparotomie (Prof. Heim). Au milieu de l'étage supérieur de l'abdomen, le bord antérieur du foie est transformé en un bloc de tissu dur, cylindrique, d'allure tumorale, et dont la surface blanche ressemble à de la porcelaine.

Il est possible de cliver la tumeur du tissu hépatique. La tumeur extirpée (20 gr) contient 2,048 gr de Thorium, soit 14 % de la quantité de THO injectée à l'origine.

3. - Période tardive.

La malade, âgée maintenant de 52 ans, se plaint depuis 1950 de douleurs de plus en plus fortes de l'étage supérieur de l'abdomen. Depuis cette époque la malade a dû cesser toute activité profes-

sionnelle et doit s'aliter. La perte de l'appétit et la crainte des douleurs empêchent la malade de s'alimenter. L'amaigrissement est important.

Au-dessus du creux sus-claviculaire gauche, se trouve un noyau dur plus gros qu'une prune, mobilisable et douloureux à la pression.

Le foie est palpable au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure, de consistance ferme, avec douleurs aiguës à la pression. Sa face supérieure est grossièrement bosselée.

Rate non délimitable avec précision.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Les clichés simples de l'abdomen en position dorsale montrent dans l'hypochondre droit une ombre hépatique plus volumineuse que la tête d'un enfant avec un pôle inférieur situé à un travers de doigt au-dessus de la crête iliaque. Le foie est infiltré d'une façon ténue par la substance de contraste.

Les opacités les plus importantes sont au niveau du hile hépatique. En outre, opacités petites et serrées dans tout le flanc gauche de l'abdomen et dans le petit bassin à droite.

Objectivation de la rate.

Diagnostic radiologique : foie et rate fortement hypertrophiés et imbibés de THO. Thorotrastose des ganglions du hile hépatique et des ganglions abdominaux.

EXAMENS DE LABORATOIRE

V.S. : 93/125

F.N. H.g 82 % G.B. 6.400 G.R. 4.008.000

Eosino 1 poly : 40 Lympho : 51 Mono : 2

Ponction sternale : normoblastes polychromatiques 6 %

orthochromatiques 7 %

Plasmazelles 11 %

Dépôts de THO - pas de cellules tumorales

CHIMIE

TAKATA-ARA 60 mg % Sels 585 mg

Bilirubinémie 0,38 % Phosphates alcalins 44,5

Thymoltest : + Acide 6,25

Cadmium : — WELTMANN 0,3 pour mille

Potassium 10,4 mg %

Electrocardiogramme : normal.

Diagnostic clinique : foie cicatriciel à THO suspect de carcinome.

Métastases suspectes dans la région susclaviculaire G.

Traitement et évolution :

Extirpation de la tumeur cervicale G en vue d'examen biopsique : métastase d'un adéno-carcinome d'évolution tissulaire élevée, dans lequel on trouve d'importantes masses amorphes, en fines granulations (Thorotrast). Au cours d'une laparoscopie, en raison des proliférations de la tumeur hépatique, entre le foie et la paroi abdominale, la tumeur ne peut être vérifiée.

Transfusions sanguines à plusieurs reprises et traitement de protection hépatique. Cachexie progressant lentement.

Au niveau de la région susclaviculaire G, recidive ganglionnaire de la grosseur d'un chou-fleur et installation d'un syndrome de Horner.

Après altération rapide de l'état général (ictère - ascite épanchement pleural) décès de la malade le 1/11/1954.

DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE

1. - Macroscopique :

Hypertrophie marquée du foie. La coloration brun pâle du foie est piquetée de dépôts blancs, porcelaine en fins réseaux. Commenant environ à la hauteur du pedicule hépatique, se trouve à l'intérieur des dépôts de THO, un carcinome primitif du foie, du volume de 2 poings d'enfant et traversant le foie du centre à la périphérie. Métastases dans les ganglions périportaux et paratrachéaux, et dans le creux susclaviculaire gauche.

Métastases pleurales, péritonéales, au niveau de la colonne vertébrale et au niveau de la rate hypertrophiée et massivement infiltrée de THO.

2. - Microscopique (Prof. Balmarin) :

Foyers cicatriciels étendus au niveau du tissu hépatique et dépôt de grosses masses de substances à grains fins et réfringents (Thorotrast). Au milieu on trouve des nids mal délimités d'un tissu ganglionnaire d'une façon désordonnée avec seulement quelques atypies, de nombreux noyaux basophiles, des cellules cylindriques au contours nets. Parfois on voit les noyaux repoussés vers la basale par une sécrétion granuleuse. A plusieurs reprises on trouve également des cellules isolées en forme de bague. Les glandes sont pour la plupart grêles et tubulaires. Parfois on trouve également de très larges formations glandulaires pleines de sécrétions.

Le tissu cicatriciel contient également du THO et est traversé par de grandes bandes de tissu glandulaire atypique, d'une différenciation assez élevée. A d'autres endroits on trouve des amas de tissu carcinomateux, à nécrose centrale étendue.

Dans le tissu hépatique encore conservé on trouve des espaces périportaux fortement élargis, chargés de THO en voie de sclérose.

Les cellules de Kupffer sont fortement imbibées de THO.

Sous la capsule épaissie (5 mm) on trouve un tissu hépatique fortement sclérosé avec cicatrices superficielles, et richement imprégné de THO. Le parenchyme avoisinant la tumeur est peu perturbé, il montre seulement des espèces périportaux élargis.

U K - Femme de 53 ans.

1) - **Tableau de l'affection primitive** - Octobre 1930 - âge 33 ans hospitalisée pour ictère à l'hôpital municipal de Moabit à Berlin. Opacification du foie, de la rate et des voies biliaires après trois injections I V de Tho dans le bras droit : hepatolienographie (environ 80 cc de THO) diagnostic : cholecystite chronique - traitement conservateur.

2) - **Période de latence :**

1937 : tuméfaction de la vésicule biliaire et du foie. Pour cette raison, à plusieurs reprises, examens radiographiques et radioscopiques.

1939 : accident : radiographies du thorax et de l'estomac.

1940 : radiographies de la rate, du foie, de l'estomac et de la vésicule biliaire.

1941 : accident : examen radiologique du genou droit.

1951 : 2 clichés de la jambe droite demandés par le médecin du travail ainsi que 2 clichés du bras droit, 2 clichés du bassin et 2 clichés de l'étage supérieur de l'abdomen.

3) - **Période tardive :**

Depuis 1947 la malade, âgée de 50 ans, se plaint d'une asthénie, de douleurs dans le bras droit. En outre, les douleurs apparues dans la région médiane et droite de l'étage supérieur de l'abdomen s'intensifient. Au pli du coude droit, nodosités fermes, de la grosseur d'une petite prune, douloureuses à la palpation et à la mobilisation.

La sensibilité est douloureuse à la pression au voisinage du point vésiculaire et au niveau de l'épigastre, sans défense perceptible.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Une radiographie du coude droit montre la présence d'ombres médianes crotacées, profuses, de la grosseur d'une cerise, une veine céphalique à adventice calcifiée (lieu de l'injection du THO il y a 20 ans).

Des clichés de l'abdomen montrent nettement la rate ayant la grosseur d'une pomme avec sa structure lobaire.

Le foie paraît épaissi et hypertrophié.

Le THO s'est déposé dans le système reticulo-endothelial et dans les septums, il est particulièrement abondant au niveau du pédicule hépatique. On observe également un grand nombre de ganglions calcifiés. Diagnostic radiologue : thorotrastome du coude droit avec thorotrastose du foie, de la rate et des ganglions coeliaques.

RECHERCHE DE LABORATOIRE

V.S. 96/118

F.N. G.R. 4.100.000

G.B. 6.000

H.b 84 %

Ponction sternale : ralentissement net, quoique limité du système leucopoïétique et erythropoïétique. Les granulocytes montrent des signes de dégénérescence vacuolaire.

Sur les éléments pathologiques se trouvent des cellules tumorales et des dépôts de THO.

EXAMEN CHIMIQUE

TAKATA-ARA 40 mg %

Bilirubinémie : 0,5 mg %

WELTMANN 0,4 ‰

Thymol test : négatif

Azotémie 0,23 ‰

Albumine total 7,60 %

A. vrai : 3,50 %

Globuline : 4,03 %

A. G. = 0,88

Electrocardiogramme : type d'hyperfonctionnement gauche.

Diagnostic clinique : aspect de carcinome primitif du foie dans un foie cicatriciel à THO.

TRAITEMENTS ET EVOLUTIONS

Le diagnostic clinique fut confirmé par la laparotomie. Au cours de l'intervention, on trouva au voisinage du pédicule hépatique et sur le lobe droit du foie une tumeur plus grosse que le point, particulièrement tubéreuse, très ferme, sclérosée. La vésicule biliaire est libre mais les voies biliaires sont comprimées par l'excroissance tumorale. Il s'agit sans aucun doute d'un carcinome du foie au milieu des dépôts les plus concentrés de THO que la radiographie avait décelés. Après une amélioration passagère post-opératoire de l'état général de la malade et après une ascension les leucocytes à 24.000, la malade mourut environ 4 semaines plus tard. Ganglions métastatiques au niveau de l'aîne gauche et de l'aisselle gauche.

DIAGNOSTIC ANATOMO - PATHOLOGIQUE

1. — Macroscopique (prof. Anders).

Carcinome primitif du foie, de la grosseur du poing, placé centralement dans le lobe droit, sur dépôt de THO, métastases lymphatiques régionales.

Métastases cancéreuses isolées de l'endocarde de l'oreillette droite.

Métastases ganglionnaires dans l'aisselle gauche et l'aîne gauche.

2. — Microscopique.

On se trouve en présence d'un carcinome à croissance diffuse, parfois ordonné en bandes régulières qui, d'après sa structure tissulaire, doit être considérée comme un carcinome cellulaire primitif du foie. Les atypies nucléaires sont importantes. A l'intérieur des poussées tumorales on trouve des cellules en voie de destruction qui contiennent des masses cristallines amorphes. On les trouve également libres dans le tissu. Importants dépôts de THO dans la pulpe splénique ainsi que dans les couches pariétales des vaisseaux.

La structure des ganglions lymphatiques métastatiques inguinaux est totalement détruite et fait place à des fusées et à des traînées de la tumeur primitive. Les nids tumoraux garnissent en îlots plus ou moins grands tous les ganglions. Les cellules tumorales varient dans leur structure ; structure nucléaire des cellules polyédriques, fortement vacuolisées, dans des régions plus étendues la structure est déjà effacée et parfois même on trouve des cellules en voie de lyse. Les noyaux sont volumineux et massifs. Les limites cellulaires sont parfois maintenues. Les noyaux forment un tissu filamenteux gonflé comme du tissu hyalin. Un pigment à petits grains se trouve amoncelé en tas épais dans les cellules, parfois libre dans le parenchyme hépatique, particulièrement aux endroits où se réalise la destruction cellulaire et nucléaire.

M. B... Charles, âgé de 58 ans, se plaint depuis quelques semaines de troubles assez vagues, d'un malaise peu caractéristique, de vertiges, de dyspnée et de fatigabilité, lorsque, en mars 1953, une hématèmèse brusque motive son hospitalisation à la clinique médicale B. En réalité, le début de l'affection remonte à plusieurs mois déjà, au cours desquels, le malade avait souffert de douleurs intermittents mais assez fréquentes, à caractère lancinant, localisées à l'hypocondre droit. Ainsi a débuté la maladie actuelle, sans aucun passé digestif, ni hépatique ; on ne relève pas non plus d'excès éthyliques dans les antécédents.

A l'examen clinique, on note tout d'abord une certaine pâleur alors que le malade est en assez bon état de nutrition. La peau du thorax est parsemée de taches rubis. La palpation de l'hypocondre droit est douloureuse ; elle révèle un foie augmenté de volume et de consistance. La rate est palpable sur 3 à 4 travers de doigts.

Un transit œsophagien montre l'existence d'indiscutables varices œsophagiennes. Mais les radiographies de l'abdomen sont plus éloquentes encore puisqu'elles mettent en évidence une opacification du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques de la région épigastrique. La substance de contraste stockée dans ces organes ne peut être que du thorotrast.

Questionné à ce sujet, le malade signale effectivement plusieurs hospitalisations antécédentes pour des troubles vasculaires qu'il qualifie de phlébite (?).

En 1938-1939, à 43 ans, alors qu'il était sous les drapeaux, se serait installé une nécrose spontanée des orteils. Trois ans plus tard, et à quelques mois d'intervalle, le malade subissait d'abord une sympathectomie droite, puis une sympathectomie gauche. C'est donc très vraisemblablement en 1941 qu'ont été pratiquées une ou même plusieurs artériographies au thorotrast. Le malade ne peut donner aucun renseignement précis concernant la date exacte de l'injection ou la dose injectée.

Somme toute, le tableau clinique se précise : il s'agit chez ce malade d'une thorotrastose généralisée à symptomatologie surtout hépatique le signe révélateur ayant été une hématèmèse abondante.

Fait curieux et méritant d'être souligné, les tests hépatiques sont pratiquement normaux.

Une anémie à 44 % d'Hb et 2.471.000 paraît imputable à l'hématémèse puisqu'une numération pratiquée 15 jours plus tard donne les chiffres de 70 % et 4.340.000 G.R.

En mai 1953, à deux mois d'intervalle à peine, le malade doit être réhospitalisé pour une deuxième hématémèse, moins abondante que la première. Le tableau clinique est maintenant beaucoup plus impressionnant : on note un net subictère des conjonctives et une circulation collatérale de la paroi abdominale qui coexiste avec de l'ascite évidente. Une ponction donne issue à trois litres de liquide citrin. Le foie est très gros et très dur, et la palpation de l'hypocondre droit déclenche une vive douleur. La rate est palpable. De plus, on est frappé par un amaigrissement important.

Trois mois passent lorsqu'en août 1953 une troisième hématémèse entraîne une nouvelle fois son admission à la clinique médicale B.

L'ascite est maintenant importante et les ponctions successives, à 8 jours d'intervalle, donnent chacune 5 à 6 litres de liquide citrin clair. Le foie est toujours fortement augmenté de volume.

Les examens de laboratoire parlent cette fois nettement en faveur d'une perturbation des fonctions hépatiques : bilirubinémie 2,48 % Hanger-test + + + +, thymol-test 13,6 unités Mac Lagan.

La numération sanguine donne les résultats suivants : Hb 68 %, G.R. 3.000.000, G.B. 4.800.

Le diagnostic clinique est celui de thorotrastose hépatosplénique compliquée de cirrhose hypertrophique avec hypertension portale, ascite et varices œsophagiennes ; l'insuffisance hépatique est progressive mais l'évolution relativement rapide.

Le 22 septembre 1953, une hématémèse massive et foudroyante provoque la mort du malade.

L'autopsie n'ayant pas été autorisée par la famille, nous n'avons pu prélever qu'un fragment de foie pour permettre un examen histologique.

Compte rendu histologique n. 8.345. Dès le grossissent de loupe, la structure hépatique apparaît complètement bouleversée : les nobules hépatiques sont remplacés par des nodules nettement plus volumineux, tassés les uns contre les autres, de forme arrondie ou grossièrement polyédrique ou alors multilobée, contours polycycliques.

Ces nodules sont de taille variable et inégale, depuis la tête d'épingle jusqu'à la grosseur d'un pois sec ou même d'un noyau de cerise. Ils sont limités, sur une partie de leur circonférence, rarement sur tout leur pourtour, par des travées de sclérose thorotrastique. Dans ces nodules, toute disposition trabéculaire des

cellules a disparu ; celles-ci sont entassées sans aucun ordre apparent. Ces amas cellulaires n'ont plus rien de commun avec les lobules hépatiques, il s'agit de formations tumorales.

Nous allons, dans ce qui va suivre, décrire successivement l'infiltration thorotrastique, puis la sclérose hépatique et enfin le néoplasme hépatique.

1° — L'infiltration thorotrastique est très intense. La substance étrangère apparaît sous la forme de petits grains très brillants, fortement réfringents mais non biréfringents, de teinte brun-grisâtre aux colorations usuelles telles que l'hémalun-éosine-safran. Elle ne peut être mise en évidence par aucune technique histo-chimique de coloration mais est facilement décelée dès les faibles grossissements si l'on a soin de faire varier l'intensité lumineuse et la mise au point du microscope, lorsque l'infiltration est très intense, comme dans le cas présent ; le thorotrast se distingue à l'œil nu, sur la coupe, sous la forme de traînées ou d'amas stellaires jaune grisâtre disposés dans le parenchyme hépatique coloré de la coupe.

Au microscope, les grains de dioxyde de thorium sont pour la plupart agminés en corps franboisiformes qui constituent à leur tour des dépôts plus ou moins abondants de forme allongée ou étoilée, inclus dans un tissu de sclérose extrêmement dense, pratiquement dépourvu de vaisseaux et de fibroblastes. Dans cette sclérose souvent hyalinisée, les grains de thorotrast semblent être libres. Cependant, la substance étrangère déborde les limites des cals scléreux et il semble bien que sa présence soit à l'origine de la collagénèse. En effet le pigment apparaît alors nettement intracellulaire et les macrophages sont compris dans une sorte de sclérose jeune, très cellulaire.

Enfin, on trouve du thorotrast intracellulaire nettement en dehors des îlots et traînées de sclérose, entre les cellules épithéliales de la tumeur hépatique ; les éléments de Küpffer ayant phagocyté le thorotrast sont alors isolés ou forment des groupes de quelques cellules.

2° — La sclérose est étroitement liée à la présence du thorotrast ; en effet, la sclérose, partout où elle existe, est infiltrée de cette substance étrangère, et, inversement, il n'y a pas de sclérose sans thorotrast.

Elle forme des travées, des bandes qui semblent partir d'îlots à contours très irréguliers. Sur la capsule de Glisson, qui est épaissie et infiltrée de dioxyde de thorium, s'implantent des travées scléreuses de forme vaguement triangulaire dont le sommet est dirigé vers la profondeur du parenchyme où il se termine par de fines effilochures. Ces cals scléreux, denses et rétractés déforment la surface glissonienne. Rarement, dans les zones périphériques sous-capsulaires, les bandes scléreuses forment de petits anneaux enserrant des nodules de cellules hépatiques. Somme toute, il s'agit d'une véritable cirrhose irrégulière, surtout insulaire, rare-

ment annulaire. Les phénomènes inflammatoires sont très discrets, on trouve quelques petits amas lymphoïdes dans certains espaces portes.

3° — Le néoplasme est une tumeur très différenciée et pratiquement typique de la travée hépatique, variété décrite sous le nom d'« Hépatome de Geraudel ». Son origine est multicentrique et elle correspond à la forme macroscopique multinodulaire des tumeurs hépatiques.

Les cellules sont quelquefois disposées en travées, rectilignes ou incurvées et même tourbillonnantes. Mais le plus souvent, elles sont entassées, sans aucun ordre précis et sans rapport décelable les unes avec les autres, dans les alvéoles pleins de diamètres variables, dans lesquels toute disposition trabéculaire fait défaut.

Ces cellules sont tumorales et présentent des atypies et des monstruosité évidentes ; de très grandes cellules franchement géantes se trouvent à côté de cellules de taille moyenne ou normale ; le rapport nucléo-cytoplasmique est très variable ; de très grandes cellules peuvent ne contenir qu'un petit noyau. Le cytoplasme est grumeleux ou finement granuleux. Certains éléments montrent des signes de dégénérescence vacuolaire ou graisseuse. Les noyaux présentent de nombreuses irrégularités : ils sont de grosseur variable et souvent multiples, doubles ou triples ; ils peuvent être hyperchromatiques, pourvus d'un ou de plusieurs nucléoles énormes, ou alors à contours polycycliques et bourgeonnants. Les mitoses sont exceptionnelles.

L'agencement extrêmement désordonné de ces cellules tumorales et les signes cytologiques permettent de poser le diagnostic de malignité : il s'agit donc d'un épithélioma typique de la travée hépatique.

Sur les multiples prélèvements examinés, nous n'avons pas trouvé d'envahissement vasculaire certain, mais la propagation vasculaire, inconstante d'ailleurs, ne constitue qu'un phénomène terminal au cours de l'évolution du cancer multinodulaire du foie.

TROISIEME PARTIE

Chapitre 1. — **Tableau clinique.**

Chapitre 2. — **Anatomo-pathologie.**

A *Aspect du thorotrast sur coupes histologiques.*

B *Les lésions du mésenchyme hépatique.*

C *Les lésions du parenchyme hépatique.*

D *Lésions associées.*

TABLEAU DES PARTICULARITES CLINIQUES

N°	Année	N O M S	Age	Sexe	Durée d'évol.	Temps de latence	Particularités cliniques
1	1947	Mac Mahon	70	F	12 h.	12 ans	1. — Hépatolienographie : syphilis gommeuse du foie - collapsus vasculaire + mort par hémopéritoine
2	1953	Da Silva Horta	?	F	12 j.	3 ans	2. — étio. : angiographie cérébrale = méningiome - hépatomégalie + fièvre + cachexie + anémie macrocytaire grave. Diagnostic porté : abcès sous-phrénique - décès : péritonite purulente (en 12 jours)
3	1953	Ludin	63	F	2 ans	14 ans	3. — étio. : artériographie pour troubles circulatoires des membres inférieurs. Ictère sévère + anorexie + asthénie + douleurs hypochondre D. Anémie intense. Mort en 5 jours dans coma hépatique
4	1955	Frühling	50	M	2 mois	12 ans	4. — étio. : artériographie du MID pour troubles vasculaires. Colique hépatique + ictère généralisé. Anorexie + hépatomégalie douloureuse. Insuffisance hépatique aigüe + cachexie. Radio : foie + rate opacifiés - thorotrastome cuisse D.
5	1955	Tesluk et Nordin	54	M	7 mois	14 ans	5. — étio. : artériographie cérébrale pour accident cérébro-vasculaire. As'hénie puis anorexie, puis crampes épigastriques + vomissements. Ictère généralisé puis cachexie avec hépatomégalie + ascite + anémie - collapsus vasculaire. Radio : foie + rate opacifiés. Mort post-opératoire par hémopéritoine.
6	1956	Da Silva Horta	46	M	23 j.	22 ans	6. — étio. : aortographie - douleurs intermittantes hypochondre D. + hyperthermie - ictère + hépatomégalie. Radio : opacité hépatosplénique. Mort par hémopéritoine
7		Caroli	58	M	45 j.	24 ans	7. — étio. : artériographie pour artérite des membres inférieurs 1°) douleur brutale de la F I D + hyperthermie + hépatomégalie + asthénie + subocclusion : appendicectomie ; 2°) ascite + hyperthermie + amaigrissement + œdème des M.I. + ictère + hépatomégalie douloureuse. Labo. : radio = opacité hépatosplénique - tests hépatiques perturbés ; 3°) cachexie foudroyante. Diagnostic : carcinomatose.
8	1954	Matthès	54	F	1 an	21 ans	étio. : hépatolienographie pour ictère — hospitalisée pour thorotrastome du coude D. + thorotrastose hépato-spenique avec signes d'insuffisance hépato-biliaire + hépatomégalie douloureuse — Ictère aigu avec perturbations des tests hépatiques laparotomie : carcinome lobe D. du foie — décès post-opératoire par généralisation cancéreuse + cholémie + collapsus
9		Grossiord	54	M	7 mois	21 ans	étio. : artériographie MIG pour ostéomyélite — diagnostic de thorotrastose hépato-splénique fortuit 1951 — tableau de cirrhose hypertrophique début 1954 avec ictère et hémorragies + perturbations des tests biologiques. Hypertension portale et cachexie progressive. Coma hépatique Diagnostic : cirrhose + cancer.
10	1956	Matthès (K S)	52	F	6 ans	23 ans	étio. : hépatolienographie pour Kystes hydatiques du foie 1942 : coliques hépatiques ; 1948 : thorotrastose hépato-splénique Intervention pour tumeur du foie 1950 : hépatomégalie monstrueuse, douloureuse, + anorexie + amaigrissement métastases sus-claviculaires Insuffisance hépatique chronique 1954 : récidives métastastiques + ictère et cachexie terminale
11	1956	Matthès (U K)	53	F	6 ans	23 ans	étio. : hépatolienographie pour cholecystite chronique 1947 : Coliques hépatiques + asthénie Radio : thorotrastome du coude D. thorotrastome hépato-splénique et ganglionnaire 1950 : Ponctions ternales = cellules tumorales Le diagnostic de carcinome primitif du foie est porté Laparotomie : carcinome du lobe D. Décès post-opératoire avec métastases diffuses Insuffisance hépatique aigüe
12	1957	Batzenschlager (M B. ... Charles)	58	M	1 an	11 ans	étio. : artériographie des M.I. pour artérite 1952 : coliques hépatiques Mars 1953 : hématomérose brutale tableau de cirrhose hypertrophique Radio : thorotrastose généralisée Tests hépatiques normaux Mai 1953 : hématomérose + subictère + ascite abondante Août 1953 : hématomérose + hépatomégalie monstrueuse Tests hépatiques très perturbés Insuffisance hépatique d'évolution rapide Septembre 1953 : Hématomérose terminale.

CHAPITRE 1

TABLEAU CLINIQUE DU CANCER DU FOIE APRÈS INJECTION DE THOROTRAST

La pathologie du cancer du foie après injection de thorotrast, est une pathologie accidentelle qui disparaîtra rapidement puisque ce produit de contraste n'est plus utilisé, elle n'en est pas moins actuelle et il ne paraît pas inutile de dresser un tableau clinique en fonction des diagnostics qui sont encore à poser. En effet, avec le vaste emploi du thorotrast encore pendant la seconde guerre mondiale, un grand nombre de jeunes gens sont devenus porteurs de thorotrast. Sans vouloir exagérer le danger, une large connaissance médicale du tableau clinique et radiologique serait utile pour quelques-uns de ces « porteurs ». Nous rappelons, à ce sujet, les dangers des radiographies, radioscopies et traitements radiothérapeutiques chez des malades ayant accumulé le produit de contraste, les unités de radiation pouvant se sommer et amener des lésions supplémentaires.

Il nous a paru nécessaire de distinguer deux types cliniques suivant qu'il s'agit d'endothéliomes malins ou d'épithéliomas :

- 1° thorotrast et endothéliomes malins du foie ;
- 2° thorotrast et épithéliomas du foie.

A. — THOROTRAST ET ENDOTHELIOMES MALINS DU FOIE

Les cas d'endothéliomes malins du foie apparus chez des malades ayant reçu du thorotrast sont relativement nombreux.

Après étude des sept cas publiés à ce jour, on ne peut manquer d'être frappé par les données cliniques absolument superposables.

Etiologie.

Sur les sept observations, trois concernent des femmes, quatre des hommes. L'âge varie entre 46 et 70 ans. C'est donc

une maladie de l'âge mûr. Cela n'a rien de surprenant, puisque l'on connaît la longue période de latence entre l'injection du thorotrast et l'accident tardif.

L'injection de substance opaque a été pratiquée quatre fois pour artériographie des membres inférieurs chez des sujets présentant des troubles circulatoires à type d'artérite ; deux fois pour angiographie cérébrale et une fois pour hépatolienographie.

La période de latence entre l'injection du produit et l'apparition de l'endothéliome malin, varie entre 12 et 24 ans, excepté dans le premier cas de Da Silva Horta où la tumeur apparut trois ans après angiographie. Bauer, consulté, classe ce cas « au bas de l'échelle », en précisant qu'il peut y avoir des « variations de valeurs extrêmes ».

Les doses habituellement employées sont de 20 cc. pour l'artériographie et de 75 cc. pour l'hépatolienographie.

Clinique.

1) Dans une première phase qui dure des années, la clinique est muette et seule la radiographie systématique pourrait déceler la thorotrastose hépato-spléno-ganglionnaire.

2) Dans une deuxième phase, apparaissent des manifestations fonctionnelles.

Une asthénie discrète ou d'emblée intense ;

Une anorexie progressive ;

Des douleurs sourdes, intermittentes de l'hypochondre droit, et de l'épigastre, irradiant dans la région lombaire droite et dans la F.I.D. Ces douleurs ne sont pas en rapport avec les repas, sont accentuées par les efforts.

Les nausées, les vomissements, peuvent exister un subictère peut apparaître.

L'amaigrissement est progressif.

L'état général s'altère.

Les selles sont régulières.

On note parfois de la subocclusion, parfois une alternance de constipation et de diarrhée.

A l'examen clinique : on palpe un foie augmenté de volume, dur, dépassant le rebord costal de 2 ou 3 travers de doigts.

Les examens de laboratoire témoignent d'une perturbation des fonctions hépatiques.

Cette deuxième phase qui n'est pas constante, ou qui peut être extrêmement discrète, évolue rapidement en quelques semaines, rarement en un an ou deux.

3) La troisième phase est la phase terminale d'évolution rapide, inexorable, dépassant rarement un mois, le plus souvent emportant le malade en quelques jours, voir en quelques heures, dans un tableau d'anémie aiguë par hémorragie interne.

En règle générale, cette troisième phase se présente sous l'aspect de la grande insuffisance hépatique aiguë. C'est à cette période que le diagnostic est porté.

Les douleurs de l'hypochondre droit sont maintenant permanentes, intolérables.

L'anorexie, l'amaigrissement et l'asthénie s'accroissent. Les vomissements, s'ils n'existaient pas, apparaissent, ou deviennent plus fréquents.

La température est aux alentours de 38°,5.

L'ictère fait son apparition. C'est un ictère généralisé.

A l'examen clinique :

L'abdomen est météorisé.

L'hépatomégalie peut être discrète, mais c'est le plus souvent une hépatomégalie importante, rapidement douloureuse à la palpation. En outre, c'est une hépatomégalie qui grossit avec rapidité, en quelques jours, occupant tout le flanc droit de l'abdomen, atteignant la crête iliaque.

Le foie est dur, le plus souvent irrégulier, marronné, mamelonné.

L'ascite, abondante d'emblée, s'installe rapidement. D'abord claire, elle devient sanglante, se reproduisant dans les 24 heures après chaque ponction évacuation.

La circulation collatérale existe.

Les œdèmes des membres inférieurs apparaissent à leur tour. Ce sont des œdèmes durs, d'abord discrets, malléolaires, puis importants.

La rate n'est pas palpable.

Les hémorragies nasales, gingivales ou digestives, ne sont jamais signalées.

Le syndrome biologique empire en même temps que l'état clinique.

La radiographie permet de suivre le développement de l'hypertrophie hépatique.

Evolution.

L'évolution, nous l'avons dit, est rapide et implacable, résistant à toute thérapeutique.

Dans un premier cas, le malade va décéder en quelques heures d'une hémorragie péritonéale par rupture de tumeur vasculaire.

Dans un second cas, le malade se cachectise, la décompensation s'achève. La mort survient dans un coma hépatique.

Lésions associées.

Un thorotrastome local paravasculaire peut coexister avec les lésions que nous venons de décrire et mettre sur la voie du diagnostic, si l'injection de substance opaque n'est pas signalée à l'interrogatoire du malade.

Diagnostic.

Le diagnostic différentiel se fera avec :

- l'appendicite aiguë.
- la cholécystite aiguë,
- l'abcès du foie,
- la cirrhose,
- toutes les causes d'hétopéritoine.

Le diagnostic positif est basé sur des arguments cliniques, radiologiques et biologiques.

Une grande valeur s'attache à l'interrogatoire du sujet, à la recherche de l'injection de thorotrast.

Les critères biologiques n'ont qu'une valeur d'orientation.

1° Perturbation des fonctions hépatiques :

- bilirubinémie élevée
- hanger test + + +
- thymol test sup. à 5 u. Mac Lagan
- cholestérol total inf. à 1 g. 60 ‰
c. estérifié
- rapport $\frac{\text{c. estérifié}}{\text{c. total}}$ inf. à 0,5

- épreuve à la B S P perturbée
- Gros +
- prothrombinémie inf. à 100 %
- hypoprotéinémie avec inversion du rapport S/G.

2° Déficience de l'hématopoïèse.

L'anémie est fréquente, d'importance moyenne, oscillant autour de 2.500.000 de G/R par m/m³.

Elle est soit du type isochrome, soit du type macrocytaire, mais la valeur globulaire ne dépasse jamais beaucoup l'unité.

Sa nature est le plus souvent hémorragique.

La leucocytose est inconstante, discrète.

Les chiffres de leucocytes sont en effet souvent proches de la limite supérieure du taux normal.

La P.B.F., ou la laparotomie-biopsie, permettent d'obtenir la certitude diagnostique.

Traitement.

1° Médical : c'est le traitement de l'anémie aiguë ou de l'insuffisance hépatique aiguë.

2° Chirurgical : l'extirpation du sarcome peut être tentée par hépatectomie partielle.

B. — THOROTRAST ET EPITHELIOMAS DU FOIE

Etiologie

Sur les cinq observations publiées, trois concernent des femmes, deux des hommes.

L'âge moyen est de 55 ans.

L'injection de thorotrast a eu lieu soit pour artériographie des membres inférieurs, soit pour hépatoliénographie.

La période de latence moyenne entre l'injection et l'apparition de l'épithélioma est de 20 ans.

Les doses employées sont les doses habituelles de 20 à 80 cc. pour l'artériographie et de 80 cc. pour l'hépatoliénographie.

Clinique

La clinique est celle d'une cirrhose hypertrophique d'évolution lente : 1 à 6 ans, et inexorable.

Nous retrouvons ici les trois périodes classiques :

1° La première période est muette. A ce stade, la radiographie systématique pourrait déceler la thorotrastose généralisée.

2° La deuxième période est celle de la cirrhose thorotrastique avec son cortège habituel :

asthénie,

anorexie progressive,

coliques hépatiques,

nausées, vomissements,

amaigrissement progressif,

subictère et varicosités de pommettes,

Les signes d'hypertension portale font leur apparition :

circulation collatérale,

ascite,

splénomégalie parfois.

L'hépatomégalie est constante, progressive et douloureuse.

Les signes d'insuffisance hépatique font partie du tableau :

hémorragie nasale, gingivale, hématomatose, œdème,

œdème des membres inférieurs,

l'ictère est généralisé.

Les complications apparaissent en quelques mois et la maladie évolue vers l'exitus par hématomatose foudroyante, cachexie ou coma hépatique.

La radiographie permet de rapporter les troubles observés à la thorotrastose généralisée, peut déceler une tumeur du foie, visualise les varices œsophagiennes.

Les examens de laboratoire montrent les perturbations des fonctions hépatiques qu'il est habituel de rencontrer dans la cirrhose; des troubles de la formule sanguine à type d'anémie d'importance moyenne isochrome ou macrocytaire.

Diagnostic positif

Il convient de rappeler ici le principe énoncé par Caroli :

« Il n'y a pas de cirrhose hypertrophique qui grossisse, il n'y a que des carcinomatoses.

On peut ajouter : tout foie qui grossit chez un sujet présentant une cirrhose hypertrophique et ayant subi une injection de thorostrast entre les années 1930 et 1945, est un foie qui présente une tumeur maligne secondaire au stockage du thorostrast dans le foie. »

La P.B.F. et la laparotomie-biopsie permettent d'étayer le diagnostic.

Lésions associées

Un thorostrastome local peut coexister en cas d'injection paravasculaire.

Traitement

Médical : c'est le traitement de la cirrhose.

Chirurgical : l'hépatectomie partielle pourrait donner quelques résultats.

CHAPITRE II

ANATOMO-PATHOLOGIE

A. — ASPECT DU THOROTRAST SUR COUPES HISTOLOGIQUES

1) Identification morphologique.

a) Coupes non colorées.

— Le thorotrast se présente sous forme de petits grains visibles surtout grâce à leur indice de réfraction, et soit incolores, soit légèrement grisâtres.

— Ces grains sont facilement décelables à l'examen sur fond noir : particules isolées ou amas grumeleux extrêmement brillants. Mais leur localisation par rapport aux tissus demeure impossible.

b) Coupes colorées.

Sur les coupes à congélation, comme après inclusion, colorées à l'hémalun-éosine-safran, le thorotrast ne se colore pas et apparaît sous forme de grains isolés ou disposés en amas brunâtre, noirâtres, extrêmement brillants et facilement décelables.

2) Identification histochimique, biochimique et physique.

— Il n'existe pas de méthode de coloration vraiment spécifique pour la mise en évidence du thorotrast sur les coupes histologiques.

Avec la coloration trichromique de Masson, les particules de thorotrast prennent légèrement le bleu d'aniline.

Sur les coupes à congélation, le carmin de Best colore le thorotrast en rouge.

— Les réactions histochimiques habituelles donnent des résultats négatifs.

— Cependant, l'histologiste peut faire appel au cours de l'identification du thorotrast à la « méthode physique des traces histophotographiques » qui est une méthode d'autoradiographie.

Elle permet de démontrer et de repérer la présence d'ato-

mes radio-actifs sur des coupes histologiques, grâce au point de départ des traces.

Cette méthode est susceptible en outre de mettre en évidence du dioxyde de thorium sous des formes non granuleuse.

Autoradiographies.

C'est London qui, en 1904, fit la première autoradiographie d'un organisme entier, en plaçant une grenouille qui avait respiré l'émanation du radium sur une émulsion photographique.

La technique s'est perfectionnée par la suite.

Elle comprend deux groupes :

a) L'autoradiographie par noircissement.

C'est la technique de routine dans la recherche et la localisation des corps radio-actifs. Elle ne peut être utilisée pour l'étude du repérage des sels de thorium dont la radioactivité est trop faible.

b) L'historadiographie par traces.

Les émulsions nucléaires appliquées à la physique corpusculaire par Powel, le premier, ont été ensuite appliquées à la biologie par Yagoda et elles permettent d'obtenir le trajet des corpuscules ionisantes, en particulier les alpha et les bêta avec des doses relativement faibles, puisque la désintégration d'un seul atome donne une trace. Elles sont caractérisées par une forte proportion d'halogénure d'argent dont les grains sont uniformes, sphériques et nombreux.

La technique est celle de Gros et Cuer :

Emulsion coulée sur la coupe, elle-même montée sur lame ; par la suite, développement photographique d'abord, puis coloration au glychemalun à travers la gélatine. Le trajet des particules bêta donne un fin chapelet irrégulier. Le rayonnement alpha, dont les particules ont une grande énergie à cause de leur masse importante, ont un trajet rectiligne caractérisé par un trait continu dû au nombre élevé d'ionisations. Cette technique permet donc de mettre en évidence, à la fois la cellule et l'atome radioactif repéré par sa trace.

La connaissance de la demi-vie du corps, du temps d'exposition, du nombre de traces, des pertes au cours des différentes manipulations, donnent approximativement la concentration de ces atomes radio-actifs.

Le compteur de Geiger permet de mettre en évidence une radioactivité dans la région du foie et de la rate, radioactivité très faible puisqu'elle est due uniquement aux rayons gamma dont la proportion est très réduite dans l'ensemble des rayonnements des dérivés du thorium.

B. — LES LÉSIONS DU MESENCHYME HEPATIQUE

Les lésions sont apparentes dès l'examen macroscopiques, par exemple au cours d'une laparotomie, mais surtout à l'autopsie ; cependant, c'est avant tout l'examen histologique qui en permet une étude approfondie.

Aspect macroscopique.

—A l'autopsie, le foie d'un sujet présentant un endothéliome malin thorotrasté, est habituellement très gros, pouvant atteindre 5 kg. Il est grossièrement mamelonné, vallonné, brun rougeâtre.

La capsule montre des stries jaunâtres ayant tendance à s'agglomérer ou à former un réseau.

Sous la capsule, on perçoit de nombreuses zones hémorragiques, rondes, mollasses, pouvant atteindre plusieurs centimètres. C'est la rupture d'un de ces kystes sanguins qui provoque souvent la mort par hémopéritoine.

— A la coupe, le foie apparaît comme une éponge, gorgé de sang. Le terme de « rayons de miel » est souvent utilisé. Ces kystes vasculaires sont pleins de sang liquide ou coagulé.

Les septums situés entre ces cavités hématiques, montrent de fines striations jaunâtres, brillantes. Les limites entre la tumeur et le parenchyme, sont imprécises. Là où le parenchyme hépatique paraît conservé, il montre des signes de transformation graisseuse et de nécrose.

Histologie.

L'aspect du foie est extrêmement polymorphe, les lésions observées sont intriquées et il est nécessaire de les analyser successivement.

1° La travée hépatique et ses lésions.

La configuration trabéculaire normale est le plus souvent rompue en cordons ou îlots de cellules hépatiques séparées par des lacs sanguins.

Les cellules hépatiques présentent des lésions dégénératives de signification terminale, variées dans leur morphologie.

C'est ainsi que l'on observe des foyers de dégénérescence granuleuse, de dégénérescence graisseuse et des zones de nécrose par coagulation intéressant plusieurs groupes cellulaires et sièges d'une surcharge biliaire importante. La stase centrolobulaire peut aboutir à un hématome irrégulier.

2° L'infiltration thorotrastique.

Le dépôt de thorotrast est abondant, aucune partie du foie n'en est indemne, mais par endroits les dépôts de thorotraste sont si peu importants que la structure normale est préservée. En d'autres endroits, il y a tellement de thorotrast, que tout détail architectural a entièrement disparu et qu'il n'est plus possible de reconnaître une cellule vivante d'une cellule morte.

Dès le faible grossissement, il apparaît sous forme de mottes granuleuses, opaques, dispersé au milieu des travées ou dans les îlots scléreux qui découpent le parenchyme hépatique : on le trouve d'une part dans le tissu conjonctif, soit les régions périphériques sous la capsule de Glisson.

Au fort grossissement, la localisation du thorotrast est tripletriple : on le trouve d'une part dans le tissu conjonctif, soit préformé : espaces portes et îlots conjonctifs périssusshépatiques, soit néoformé : bandes et îlots de scléroses irréguliers.

Le thorotrast apparaît sous forme de petits grains brillants, réfringents, agglutinés en corps nufiforme de dimensions variables. Une grande partie du produit est entièrement libre, le reste est stocké par les histiocytes, les cellules de Kupffer et les cellules tumorales. Quelques cellules en contiennent peu, d'autres sont tellement distendues par le produit que l'on ne peut reconnaître que les limites cellulaires. Ces dernières sont mortes et leur contenu se répand dans les espaces environnants.

On relève, d'autre part, du thorotrast en plein lobule hépatique généralement alors phagocyté par des éléments kupffériens, isolés ou groupés en amas de quelques cellules.

Un troisième emplacement se situe dans le tissu conjonctif sous capsulaire.

Dans les espaces portes, le thorotrast est soit libre, soit dans les histiocytes. Dans les îlots de sclérose il est intra ou extracellulaire. L'hyperplasie du collagène en association avec le thorotrast, est plus importante sous la capsule et dans les régions périportales. Cette augmentation du tissu conjonctif périportal est associé à une oblitération des lymphatiques et à une sténose veineuse. Occasionnellement, une veine est partiellement ou entièrement obstruée par un thrombus.

3° Le cancer.

Le foie est parsemé de multiples nodules d'un tissu nouveau à limites extrêmement diffuses. Ces formations sont essentiellement monomorphes et leur nature néoplasique est évidente dès le faible grossissement.

La tumeur est constituée par des alvéoles cellulaires pleins, formés d'éléments fusiformes, tantôt allongés, tantôt plus trapus, disposés en faisceaux ou en bulbe d'oignon. Ces cellules sont vacuolées avec un cytoplasme clair, mais la plupart ont très peu de cytoplasme de teinte basophile. La texture du cytoplasme est vitreuse ou finement granuleuse. Les limites cellulaires sont floues.

Le noyau occupe la plus grande partie de la cellule, sa capsule est fine, résistante. Il est irrégulier avec de très gros nucléoles multiples. Les images de mitoses sont rares et atypiques.

Quelques cellules tumorales montrent des signes de dégénérescence, de nécrose, de désintégration, de lyse. La karyorrhexie avec fragmentation nucléaire traduit cette altération. D'autres cellules tumorales renferment des inclusions de thorotrast, des hématies, des leucocytes et de l'hemosidérine. Celles qui renferment du thorotrast semblent particulièrement susceptibles de nécrose.

Parfois les éléments tumoraux sont disposés côte à côte, en une assise simple de cellules endothéliiformes, bordant des cavités irrégulières, vides ou gorgées d'hématies. Ces cavités se confondent parfois et reproduisent alors l'aspect d'un hémangiome caverneux. Ailleurs, ces éléments s'organisent en parois de vaisseaux sanguins remplaçant l'endothélium normal.

L'aspect très grêle du réseau de chromatine des noyaux, les formes effilées, allongées des cellules sur les coupes et leur topographie en coulée intertrabéculaires, sont caractéristiques de la nature endothéliale kupférienne des éléments cellulaires.

Son mode de progression est spécifique de cette variété de tumeurs : tantôt elle s'étend par petits nodules qui gagnent le parenchyme par les sinus, tantôt les éléments tumoraux progressent par de véritables pointes d'accroissement, envahissant les sinus, disloquant les travées et les tapissant d'un recouvrement kupfférien cancéreux, pénétrant dans la lumière des branches de la veine porte et métastasiant librement dans le parenchyme hépatique.

La lésion histologique apparaît donc être constituée par une prolifération tumorale maligne, systématisée des éléments

mésenchymateux caractéristiques d'un endothéliome malin kupfférien. L'élément angiomateux est soit néoformé, soit dû à une nécrose hémorragique.

C. — LES LÉSIONS DU PARENCHYME HÉPATIQUE

L'épithélioma du foie.

Aspect macroscopique.

— Ici aussi, il s'agit d'un foie hypertrophié très dur et bosselé. La capsule de Glisson est épaissie et présente des striations jaunâtres, des cals cicatriciels.

— La masse tumorale pouvant atteindre le volume du poing, occupe de préférence la zone du pédicule hépatique.

— La coupe passant au niveau de la tumeur, montre un semis de nodules irréguliers, fréquemment limitée par des travées scléreuses, denses, riches en pigment.

Aspect microscopique.

Dès le faible grossissement, on constate trois types de lésions très différentes que nous décrirons successivement :

1° La sclérose hépatique découpe le foie par des bandes fibreuses pouvant confluer pour former des îlots irréguliers et s'insérant sur la capsule de Glisson, épaissie, rétractée par ces lames scléreuses. Le développement fibreux est surtout sous capsulaire. Il s'agit, en somme, non pas d'une véritable cirrhose irrégulière, puisqu'il persiste de nombreux espaces portes intacts, mais d'une « fibrose hépatique inhabituelle ».

2° L'infiltration pigmentaire est très intense, visible à l'œil nu (aspect de foie tombé dans de la sciure de bois) et apparaît sous forme de taches stellaires jaunâtres.

Le pigment formé par de petits grains agminés en corps muriformes ou en dépôts étoilés, est généralement inclus dans un collagène extrêmement dense et avasculaire, souvent hyalinisé ou nécrosé par dégénérescence granuleuse ou fibrinoïde de la substance fondamentale. Le thorotrast paraît bien être à l'origine de l'hypergénèse du collagène car, progressivement, cette substance d'abord libre dans la sclérose hyaline, devient intracellulaire dans une zone de fibrose molle et jeune. Au pourtour de cette sclérose jeune, le thorotrast toujours intracellulaire diffuse par coulées entre les cellules épithéliales de la travée ou de la tumeur hépatique.

3° Le cancer.

a) Type cholangiocellulaire.

Rare.

Il s'agit d'une prolifération très importante des canalicules biliaires. Certains restent à ce stade. D'autres dévient vers la prolifération anarchique. Tous les intermédiaires existent entre eux, depuis la simple hyperplasie jusqu'à la disposition adénomateuse pour aboutir enfin à l'adéno-cancer cholangiomateux.

La prolifération métastatique se fait volontiers en empruntant la voie veineuse et crible de métastases tout le restant du parenchyme.

b) Type hépatocellulaire.

C'est le type le plus fréquemment observé sur les coupes. Il se présente sous l'aspect de l'« hépatome de Geraudel », tumeur à foyers originels multiples, à prolifération exubérante suivant le type embryonnaire des éléments du parenchyme et à tendance extensive locale, particulièrement intravasculaire.

Au faible grossissement, la tumeur se présente sous l'aspect multinodulaire.

Au fort grossissement, les cellules de tailles variables, très souvent gigantesques, présentent un ordonnancement varié : travées rectilignes, incurvées ou tourbillonnantes ou plus souvent cellules entassées sans ordre précis dans des alvéoles pleins où toute disposition trabeculaire a disparu.

Ces cellules sont atypiques ou monstrueuses. Bien que les mitoses y soient rares, les noyaux montrent de nombreuses anomalies : nucléole énorme ou multiples — noyaux multiples de tailles inégales ou noyau bourgeonnant — hyperchromatique. Le cytoplasme de dimension variable est granuleux ou gruméleux. Certains éléments présentent des signes de stéatose.

La détection de granules de thorotrast dans le protoplasma est exceptionnelle.

D. — LÉSIONS ASSOCIÉES

En étudiant la répartition du thorotrast dans l'organisme ; nous avons vu que ce produit envahissait :

- 1° le mésenchyme actif local,
- 2° le mésenchyme actif spécialisé,
- 3° les parenchymes épithéliaux.

Aussi, les lésions associées aux cancers du foie vont-elles intéresser les tissus ci-dessus énumérés.

C'est particulièrement la rate, qui, nous l'avons vu, accumule la plus forte quantité de pigment, qui va présenter des lésions constantes. Puis, viennent les ganglions mésentériques, la moelle osseuse. Les autres lésions associées sont rarement rencontrées. Nous les décrivons cependant brièvement.

I. - Lésions du mésenchyme actif local : le thorotrastome.

En cas d'injections intravasculaires manquées de thorotrast, une partie de la suspension se dépose dans les tissus périvasculaires, donnant naissance à une tuméfaction diffuse s'accroissant rapidement pour prendre un caractère pseudo-tumoral, pouvant entraîner des troubles divers.

L'aspect histologique du thorotrastome est le suivant :

C'est un tissu d'une dureté ligneuse, très diffus et envahissant, constitué par un cal scléreux très dense, souvent hyalin, parfois calcifié et présentant par plaques des foyers de nécrose, aboutissant à la formation de cavités pseudokystiques. Le pigment parsème cette sclérose de manière diffuse et très dense.

II. - Lésions du mésenchyme actif spécialisé.

a) La rate.

En dehors des lésions métastatiques sarcomateuses ou carcinomateuses, la rate présente des lésions thorotrastées importantes. Ces lésions sont toujours associées aux cancers du foie et constituent une véritable fibrose splénique.

Son volume et son poids peuvent être normaux, parfois augmentés, souvent diminués.

La sclérose est dense, hyalinisée, souvent néoformée.

Les corpuscules de Malpighi sont atrophiées ou totalement disparus.

Les vaisseaux sont atteints d'endovascularite sténosante ou oblitérante.

Le thorotrast saupoudre toutes ces lésions envahissant tout particulièrement la paroi des vaisseaux.

b) Les ganglions mésentériques.

Ici encore, ce sont les lésions de fibrose qui prédominent.

Le ganglion est hypertrophié, dur.

La capsule est épaissie.

A la coupe, le ganglion est transformé en un bloc de

sclérose hyaline noir de thorotrast, en majeure partie stocké dans les histiocytes qui montrent des signes de dégénérescence.

Les nodules lymphoïdes sont atrophiés ou absents.

Le thorotrast se retrouve dans les monocytes circulant à l'intérieur des sinus périphériques et centraux quand ils existent encore.

Par plaques, quelques foyers hémorragiques.

c) Moelle osseuse.

Diminution très nette du tissu hématopoïétique.

L'érythropoïèse est anormale : les erythroblastes et les megaloblastes ne contiennent pas d'hémoglobine. Les normoblastes ont une faible tendance à la maturation. En beaucoup d'endroits, on note l'absence de cellules de la série myéloblastique.

Beaucoup d'éléments de la série rouge montrent une mort prématurée.

Le thorotrast véhiculé par les histiocytes et les macrophages est éparpillé dans la moelle.

III - Lésions des parenchymes épithéliaux.

Surrénales : peuvent présenter dans certains cas une atrophie fibreuse de la zone fasciculée ou glomérulaire.

Reins : peuvent présenter une endovascularite glomérulaire.

QUATRIEME PARTIE

- Thorotrost et cancer du foie.
- conclusions.
- bibliographie.

THOROTRAST ET CANCER DU FOIE

Le pouvoir carrinogénique de fortes doses de radiations ionisantes a été confirmé par de nombreuses observations humaines, ainsi que par l'expérimentation animale. Des tumeurs locales ont pu être facilement reproduites chez l'animal, grâce à l'emploi de radio-éléments.

Or, le thorotrast est un produit radioactif et nous l'avons déjà signalé, la dose habituellement injectée de 75 cc. correspond à 3 gamma de radium.

Nous avons recueilli dans la littérature mondiale douze observations de cancers du foie apparus après injection de thorotrast. Ces observations semblent confirmer la notion d'une action cancerigène du thorotrast sur le foie.

Mais quel est donc le mécanisme de la cancerogénèse par les corps radioactifs dans les cas d'irradiation chronique ?

Certains faits sont connus :

— Les radiations ionisantes entraînent la formation de radicaux libres qui, agissant sur certains constituants cellulaires, produisent des mutations somatiques responsables de la formation de cellules anormales.

— L'étude de la gamme des radio-résistances à l'action carcinogénique des radiations, nous montre que les cellules du S.R.E. sont peu résistantes, moins que les cellules hépatiques.

— Des facteurs adjuvants sont connus : l'infection, l'hérédité, certains virus et le déséquilibre hormonal.

— Enfin, d'après P. Fallot et Matthes, les points les plus importants dans le problème de la cancerogénèse, seraient le temps de latence prolongé, le rôle du vieillissement et la dose usitée.

L'irradiation permanente du S.R.E. par le thorium, peut provoquer un processus réactionnel qui, dépassant le stade de cicatrisation normale, aboutit finalement à un développement anarchique.

Des co-facteurs supplémentaires comme par exemple des radioscopies, des radiographies répétées, des interventions

chirurgicales sur l'organe irradié, sont certainement d'importance dans le sens d'un effet de sommation pour la cancérogenèse d'un tel organe.

Le vieillissement semble jouer un rôle important, si l'on songe que le nombre des tumeurs spontanées augmente exponentiellement avec l'âge pendant la majeure partie de la vie, puis tend vers une limite. Certains auteurs ont montré qu'il en était de même pour les tumeurs expérimentales.

Enfin, intervient le facteur dose.

Brudes a montré que l'augmentation des doses raccourcissait le temps de latence nécessaire pour le développement des tumeurs après les radiations.

Fallot pense que des doses de 1000 rems dans le cas d'irradiation chronique sont largement suffisantes pour provoquer l'apparition de tumeurs.

Or, en ce qui concerne le thorotrast, des chiffres variant de 10 à 35.000 rems ont été trouvés après 20 ans d'irradiation soit une irradiation de 10 à 30 rems par semaine.

Il résulte de cet exposé que le rôle des radiations ionisantes dans la carcinogenèse, ne peut raisonnablement être mis en doute et que, en ce qui concerne le foie, une irradiation de 10 à 30 rems par semaine est largement suffisante pour déterminer une cancérisation locale.

Cependant, il paraît utile de dissocier la question de l'épithélioma de celle de l'endothéliome malin.

— Nous avons relevé cinq observations d'épithéliomas primitifs du foie survenus au cours de thorotrastoses hépatiques. Dans chaque cas, il existait bien une infiltration thorotrastique intense du foie, ainsi qu'une cirrhose irrégulière très évoluée. Or, l'action prédisposante de la cirrhose au cancer, est une notion bien établie. D'autre part, il est extrêmement rare de trouver du thorotrast dans la cellule hépatique et des lésions cancéreuses sont disparates, tantôt cholangiocellulaires, tantôt hepatocellulaires. Il semble bien que l'on ne puisse rattacher l'épithélioma du foie à la radioactivité du thorotrast, sinon indirectement par l'intermédiaire de la sclérose.

— En ce qui concerne les endothéliomes malins primitifs du foie, le rôle du thorotrast dans leur apparition peut être considéré comme des plus probables. Nous avons relevé sept observations. A l'étude de ces sept observations, on est frappé

par l'unité clinique est anatomopathologique existante. Dans les sept cas, il s'agit de tumeurs endothéliales angioplastiques développés au contact des dépôts les plus denses de thorotrast. Les cellules tumorales elles-mêmes, sont bourrées de thorotrast.

Après notre exposé sur la cancérogénèse et l'analyse de ces sept cas, il existe une série d'indications qui rendent très vraisemblable une formation tumorale maligne radio-induite provoquée par le thorotrast.

Cette hypothèse est étayée par des observations d'images d'hyperplasie des cellules de Küpffer dans le foie de malades thorotrastés, images considérées comme pré-cancéreuses par des auteurs tels que : LUDIN et SCHEIDEGGER, ROTTER et GROSKOPFF.

CONCLUSIONS

1. - Le thorotrast est une substance donnant d'excellents contrastes en radiologie. Cependant, c'est un produit qui a été abandonné parce que radio-actif, il pouvait provoquer des tumeurs malignes, en particulier du foie, en clinique humaine.
2. - Le thorotrast provoque des « cirrhoses » hépatiques, prédisposant à l'apparition de tumeurs malignes de la travée hépatique :

Nous avons retrouvé dans la littérature 5 observations d'épithéliomes du foie apparus sur « cirrhose » thorotrastée, (3 hépatomes et 2 cholangiomes).

3. - Le thorotrast provoque dans le foie des hémangio-endothéliomes kystiques malins. Nous avons retrouvé 7 observations de tumeurs endothéliales angioplastiques ayant pris naissance au contact de dépôts thorotrastiques importants.

En relation avec ceci nous pouvons évoquer les résultats obtenus par Zeithofer et Speirer, obtenant chez le rat, après injection I.V de thorotrast un hémangio endothéliome du foie et de la rate, avec décès consécutif à un hémopéritoine par rupture d'un nodule tumoral.

4. - A une époque, où l'usage des produits radio-actifs prend un développement important dans le domaine médical, il nous a paru nécessaire de signaler les méfaits d'un produit radio-actifs.

D'autre part, toujours sur le plan pratique, l'étude synthétique des 12 observations colligées dans ce travail nous a permis de tracer un tableau clinique et radiologique dans une large connaissance peut s'avérer utile pour les « porteurs de thorotrast ».

BIBLIOGRAPHIE

THOROTRAST ET TUMEURS DU FOIE

2

BATZENSCHLAGER A. & WILHELM E.

Cancer primitif de la travée hépatique sur cirrhose thorotrastique.

Communication au Congrès International des Anatomo-Pathologistes de langue française, Strasbourg, 25/27 mai 1956.

Ann. Anat. Pathol. N.S. 2 N° 1, 39-50, janvier-mars 1957.

DA SILVA - HORTA J.

Deux cas de sarcomesangioplastiques du foie chez des individus ayant reçu des injections de thorotrast.

Congrès International des Anatomo-Pathologistes de Langue Française, Strasbourg 25/27 mai 1956.

DA SILVA - HORTA A.M.A.

Vol. 62, pages 403 - 418.

Arch. Of Patho. - Novembre 1956.

Un nouveau cas de sarcome du foie 22 ans après une injection de thorotrast.

DA SILVA - HORTA J.

Lebersarkom einer Frau, 3 Jahre und 2 Monate nach Thorotrastinjektion.

Der Chirurg. 24 an., N° 5, 218-223, Mai 1953, 4 fig. bibl.

FRUHLING, L. BATZENSCHLAGER, A.

Anatomie pathologique de la maladie du thorotrast.

Sem. Hôp. (Arch. Anat. path.) 31 an. N° 2, 3/1955.

FRUHLING, L., GROS, Ch.-M. & BATZENSCHLAGER A.

Sarcome endothélial angioplastique généralisé chez un malade ayant subi 12 ans auparavant une injection intra-artérielle et para-artérielle de thorotrast.

Bull. du Cancer, 42 N° 5, 559-563, Année 1955, 4 fig. bibl.

GROSSIORD A. ROUCAYROL J.C. DUPPERRAT, B. CECCALDI, P.F. & MEEUS-BITH, L.

Adéno-cancer du foie avec cirrhose 21 ans après une artériographie au thorotrast.

Sem. Hôp. 32° an. N° 30/4, 1728/SP. 184 - 1737/SP. 193, 20.5.1956, 2 tabl., 5 dans le texte, 9 fig. en 1 pl. hors texte en couleurs, bibl.

Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 20 janvier 1956.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 73, 49-1956.

HEITMANN, W.

Carcinome des Gallenganges und der Leber nach Thorotrastinjektion.

Der Chirurg., 25 N° 5, 223-225, 1954.

LUNDIN, M.

Haemangio-Endotheliomatose von Leber und Mils bei Thorotrastspeicherung.

Schweiz. Ztschr. f. allg. Path. u. Bakteriologie. 16 N° 6, 987-994, 1953, 6 fig., bibl.

MAC MAHON H. E., MURPHY A.S. & BATES, M.I.

Sarcoma of the liver. Disadvantages of thorotrast as a diagnostic agent.

The Review of Gastroenterology, 14 N° 3, 155-159, 3/1947, 3 fig.

MAC MAHON H.E. MURPHY, A.S. & BATES, M.I.

Endothelial-cell sarcoma of liver following thorotrast injections.

Am. J. Path., 23 N° 4, 585-611, 1947, 20 fig., bibl. 12 réf.

MATTHES, Th.

Thorotrastschäden und Krebsefekte.

Arch. f. Gschwulstforsch, 6 N° 2, 163-182, 1954, 9 fig.

MATTHES, Th.

Zur Frage der Entstehung eines Carcinoms auf dem Boden einer Thorotrast-Narbenleber.

Strahlentherapie, 99/1, 94-106, 1956, 11 illus.

ROBERTS,

Hepatic duct cancer 17 years after injection of thorium dioxide.

J.A.M.A. 162/6, 613, 6.10.1956.

TESLUK, H. & NORDIN, W.A.

Hemangioendothelioma of liver following thorium dioxide administration.

A.M.A. Arch. of Path. 60 N° 5, 493-501, 11.1955.

CAROLI.

Thorotrast et hémangioendéiome malin du foie.

Revue médico-chirurgicale des maladies du foie. 31, N° 4, pag. 53-66, 1956.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIERES

	PAGES
— Introduction	11
— Première partie : Généralités	13
A — Caractères biochimiques et physiques du thorotrast..	15
B — Le Dioxyde de Thorium :.....	19
son emploi	19
étude bibliographique	19
— Tableau synoptique : Cas publiés de cancers sur thorotrast	24
C — Répartition du thorotrast son élimination	25
— Deuxième partie	27
Observations anatomo pathologiques	27
— Tableau synoptique : Cancers du foie sur thorotrast....	27
A — Les Hemangio - endotheliomes malins du foie Observation n° 1	33
» 2	41
» 3	45
» 4	49
» 5	51
» 6	55
» 7	59

B — Les epitheliomas du foie	63
Observation n° 8	65
» 9	71
» 10	77
» 11	81
» 12	85
— Troisième partie	89
— Tableau des particularités cliniques	91
Chapitre I — Tableau clinique	93
A — thorotrast et endotheliomes malins du foie ..	93
B — thorotrast et epitheliomas	97
Chapitre II — Anatomo - pathologie	101
A — Aspect du thorotrast sur coupes histologiques	101
B — Lésions du mesenchyme hépatique	103
C — Lésions du parenchyme hépatique	106
D — Lésions associées	107
— Quatrième partie	111
— Thorotrast et cancer du foie	113
— Conclusions	117
— Bibliographie	119

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre : **Thorotrast et Tumeurs du Foie**

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 1^{er} JANV 1954

Le Professeur,
P. CAZAL

Vu :

Montpellier, le 3 JANV 1954

Le Doyen,
G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 1^{er} JANV 1954

Le Recteur,
J.-F. ANGELLETZ.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

IMPRIMERIES
FRANÇAISES ET MAROCAINES
RABAT
